

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Síntesis de nuevos análogos de las fenotiazinas antipsicóticas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Jaime Lissavetzky Diez

DIRECTOR:

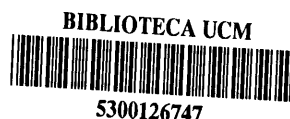
Carlos Corral Saleta

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID**

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

T1



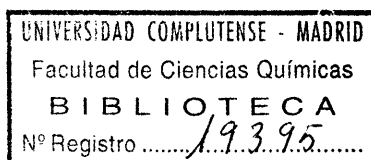
SINTESIS DE NUEVOS ANALOGOS DE LAS FENOTIAZINAS ANTIPSIKOTICAS

MEMORIA

que para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas

presenta

Jaime Lissavetzky Díez



Madrid, Abril de 1977

Esta Tesis ha sido realizada en la Sección de Productos Farmacodinámicos del Instituto de Química Médica, bajo la dirección del Dr. D. Carlos Corral Saleta, a quien expreso aquí mi sincero agradecimiento.

Asimismo, agradezco al Dr. Ramón Madroño, Director del citado Instituto, su amable acogida en el mismo, y a todos mis compañeros, especialmente a Jesús Souto Martín, la ayuda prestada.

Por último, deseo hacer constar mi reconocimiento a la Comisaría del Plan de Desarrollo por la Beca que me fué concedida para la realización de este trabajo.

I N D I C E

	<u>página</u>
<u>INTRODUCCION</u>	8
<u>PARTE PRIMERA</u>	
I. Antecedentes sobre las modificaciones estructurales de la molécula de la Cloropromazina y sus consecuencias farmacológicas	14
II. Antecedentes sobre la síntesis de feno- tiazinas mediante la transposición de Smiles	31

página

PARTE SEGUNDA

Consideraciones sobre la síntesis de 2-cloro- y 3-cloro-10-(β -dialquil- amino)etilamino-fenotiazinas	36
--	----

PARTE TERCERA

Consideraciones sobre la síntesis de 10-(β -N,N-dialquilhidrazino)etil-fe- notiazinas	81
--	----

PARTE CUARTA (EXPERIMENTAL)

I. Síntesis de 2-cloro- y 3-cloro- 10-(β -dialquilamino)etilamino- fenotiazinas	89
--	----

página

A. Experimentos previos. Síntesis de 2-cloro- y 3-cloro-10-acetilamino-fenotiazinas..	89
B. Reacción del 2-nitro-4-cloro-2'- (β -cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuro con aminas secundarias	98
C. Hidrólisis de 2-nitro-4 ó 5-cloro- 2'-(α , β -bis-dialquilaminoacetil)hidrazino-dife nil sulfuros	100
D. Síntesis de 2-nitro- α X-(β -dialquil- amino acetil)hidrazino-difenil sulfuros. (X = 4 ó 5; R = Cl ó H)	111
E. Síntesis de 2-cloro- y 3-cloro-10- dialquilamino-acetilamino-fenotiazinas	123
F. Demostración de la existencia de una transposición de Smiles previa a las ciclaciones fenotiazínicas	129

página

G. Síntesis de 2-cloro- y 3-cloro-10-(β -dialquilamino)-etilamino-fenotiazinas	146
II. Síntesis de 10-(β -N,N-dialquilhidrazino)etil-fenotiazinas	152
A. Dietilacetal del 10-fenotiazinil-acetaldehído	152
B. 10-Fenotiazinil-acetaldehído	154
C. N,N-dialquilhidrazonas del 10-fenotiazinil-acetaldehído	155
D. 10-(β -N,N-dialquilhidrazino)etil-fenotiazinas	165
CONCLUSIONES	171
BIBLIOGRAFIA	176

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

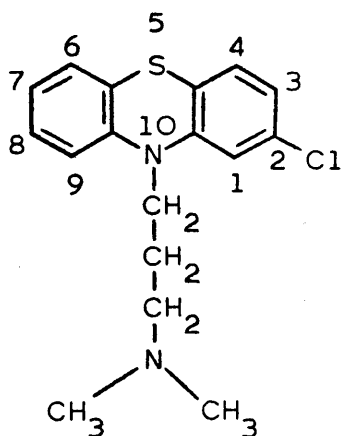
La síntesis de la Cloropromazina (I) y el descubrimiento de su actividad antipsicótica en 1952 constituyeron, como es bien sabido, el inicio de la Psicofarmacología.

Desde entonces en numerosos laboratorios se ha trabajado intensamente en el estudio de variaciones estructurales más o menos profundas de su molécula con el doble objetivo de conocer en qué partes de ella residía esencialmente su actividad farmacológica y de encontrar nuevas sustancias que carecieran de sus efectos secundarios indeseables, mejoraran su acción antipsicótica o condujeran al descubrimiento de nuevas acciones terapéuticas.

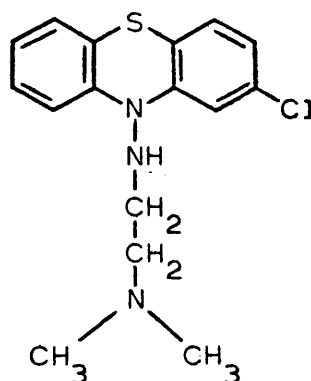
Entre la considerable variedad de alteraciones estructurales de la molécula de Cloropromazina hasta ahora descritas, reseñadas sumariamente en la parte primera de esta Memoria, no figura la resultante de la sustitución de un grupo metilénico de la cadena lateral en posición 10 por el grupo NH "isóestero". Esta sustitución conduciría a compuestos de estructura II ó III, según la naturaleza α ó γ

del grupo metilénico sustituido (la sustitución del grupo metilénico β no parece, en principio viable), estructuras ambas que, en principio, cumplen los requisitos considerados - hasta ahora indispensables para que un compuesto posea actividad antipsicótica, a saber, la existencia en su molécula:

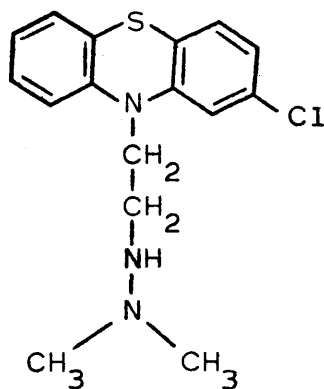
a) de un sistema tricíclico con anillo central hexagonal o heptagonal;



I



II

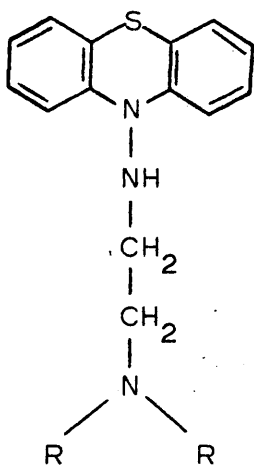


III

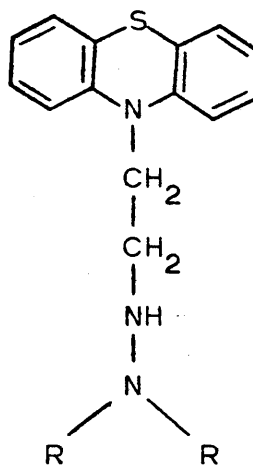
b) de una cadena de tres átomos entre un grupo amino básico terciario y el átomo del anillo central al que ésta cadena está unida y

c) de un sustituyente adecuado en posición meta al átomo del anillo central del que parte la cadena lateral.

La síntesis del derivado fenotiazínico II fué abordada inicialmente en nuestro Instituto de Química Médica con la puesta a punto de un método (1) que permitió la preparación con buenos rendimientos del correspondiente isómero de la Promazina (IV, $R = CH_3$) y de otros compuestos que sólo diferían de él en la sustitución R sobre el nitrógeno básico.



IV



V

La aplicación de este método a la síntesis del compuesto II y de otros compuestos que solo diferían de él en la sustitución existente sobre el nitrógeno básico, presentó serias dificultades cuya superación se describe en esta Memoria en su parte segunda, donde también se incluye la demostración de la existencia de una transposición de Smiles en la preparación, por ciclación intramolecular, del compuesto fenotiazínico que es el inmediato antecesor del compuesto II. Por esta razón, en la parte primera de esta Memoria, se presentan en forma extractada los antecedentes pertinentes sobre la síntesis del núcleo fenotiazínico mediante procesos que tienen por etapa inicial dicha transposición.

En la parte tercera de esta Memoria, y como fase inicial a la síntesis del compuesto III, se describe la puesta a punto de un método que permitió la preparación del correspondiente isómero de la Promazina (V , $R = CH_3$) y de otros compuestos que solo difieren de él en la sustitución R sobre el nitrógeno básico. La síntesis del compuesto III y de los compuestos análogos resultantes de la sustitución de sus grupos metilo por otros radicales, aunque conseguida ya por el mismo método, no figurará en esta Memoria, por no disponerse en el momento de su redacción de datos experimentales completos.

Aunque no se descarta la posibilidad de que las nuevas series de compuestos, cuya preparación se describe en esta Memoria, no aporten ninguna mejora sustancial a la terapéutica antipsicótica actual, ni ayuden al tan necesario esclarecimiento del mecanismo de la acción antipsicótica, es indudable que contribuirán a dilucidar el aparentemente único aspecto aún inabordado en el estudio de la modificación sistemática de la molécula de la Cloropromazina.

PARTE PRIMERA

P A R T E I

I. ANTECEDENTES SOBRE LAS MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DE LA MOLECULA DE LA CLOROPROMAZINA Y SUS CONSECUENCIAS FARMACOLOGICAS *

A. Alteraciones de la cadena alquílica lateral

Aunque la cadena alquílica que une el átomo de nitrógeno nuclear con el grupo amino básico terciario extra-nuclear, nunca ha sido reemplazada en las fenotiazinas antipsicóticas por cadena heteroatómica alguna, han sido numerosas las variaciones ensayadas en esta cadena manteniendo su caracter alquílico. Como resumen de los estudios efectuados hasta el presente, se ha llegado a la conclusión de que la máxima actividad antipsicótica en las series fenotiazínicas se consigue cuando el grupo amino básico está -

* Dada la gran cantidad de citas bibliográficas que habrían de ser señaladas en este apartado se remite al lector a las extensas revisiones (2), (3), (4) y, especialmente, (5) donde podrán ser halladas con facilidad.

separado del átomo de nitrógeno nuclear por precisamente - tres átomos de carbono que deben preferentemente constituir una cadena lineal insustituída, aunque también pueden formar parte de un sistema cíclico.

En general, la sustitución alquílica en el carbono α de esta cadena disminuye la acción antipsicótica y puede incluso introducir acciones antidepresivas. La sustitución alquílica en el carbono β disminuye también la acción neuroléptica y aumenta las acciones antihistamínicas y antipruríticas. Esta sustitución en el carbono γ influencia - en grado mucho menor la potencia neuroléptica.

B. Sustitución en el núcleo fenotiazínico.

La sustitución en posición 2 aumenta, salvo en el - caso del grupo OH, la actividad antipsicótica en las series fenotiazínicas. La actividad de la Promazina insustituída es alrededor de 15 veces inferior a la de la Cloropromazina. Sin embargo, el átomo de cloro en posición 2 de ésta, puede ser reemplazado, sin apenas variación de la actividad neuroléptica, por numerosos y diversos sustituyentes como: acetilo, metilsulfinilo, dimetilsulfonamido, tioetilo, trifluorotiometilo y bromo. Unicamente dos sustituyentes: el tri

fluorometilo y el trifluorometilsulfonilo en dicha posición han permitido doblar aproximadamente la acción neuroléptica de la Cloropromazina.

Las monosustituciones en las posiciones 1, 3 y 4 reducen la potencia antipsicótica en relación con la Cloropromazina, siendo este hecho especialmente notable para la monosustitución en las posiciones 1 y 4.

Todas las 10-(γ -dimetilaminopropil)-fenotiazinas disustituídas y trisustituídas estudiadas fueron claramente inferiores a la Cloropromazina en su acción neuroléptica.

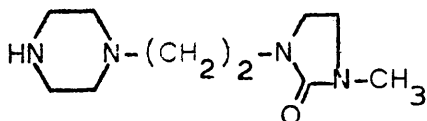
La S-oxidación a sulfóxido y sobre todo a sulfona en las fenotiazinas antipsicóticas reduce considerablemente su actividad.

C. Modificación del grupo amino básico.

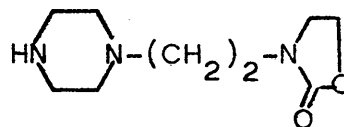
La máxima actividad antipsicótica en las series fenotiazínicas tiene lugar cuando el grupo amino básico es terciario. El reemplazamiento del grupo dimetilamino por otros grupos mayores, p. ej. dietilamino, dialilamino y, sobre todo, por ciertos sistemas cíclicos como el morfolino y el tiomorfolino hacen disminuir la actividad neuroléptica.

Sin embargo, su reemplazamiento por los heterociclos pirrolidino y piperidino apenas afecta a esta actividad, que aumenta considerablemente cuando el grupo dimetilamino es sustituído por grupos piperazínicos adecuados. Para explicar estos hechos, Gordon y colaboradores postularon la existencia de un receptor de forma de rendija larga y estrecha para la acomodación del grupo funcional amino terciario y - sugirieron que los grupos alquilo de rotación libre mayores que el metilo barrían en realidad un mayor espacio que las cadenas cíclicas carbonadas de la pirrolidina, la piperidina y las piperazinas constreñidas todas ellas a una forma fija.

La sustitución del grupo γ -dimetilamino de la cadena lateral en las fenotiazinas adecuadamente sustituídas en posición 2 (Cl , CF_3), por derivados adecuados de la piperazina: N-metilpiperazina, N- β -hidroxietilpiperazina, su éter β -oxietílico y sus esteres acético y 3,4,5-trimetoxibenzoico, y sobre todo, por compuestos más complejos como las piperazinas VI y VII han dado lugar a las más potentes fenotiazinas antipsicóticas disponibles, de actividades 10-25 veces mayores que la de la Cloropromazina, si bien hay que advertir que son igualmente más activas en el desencadenamiento de síntomas extrapiramidales indeseables.

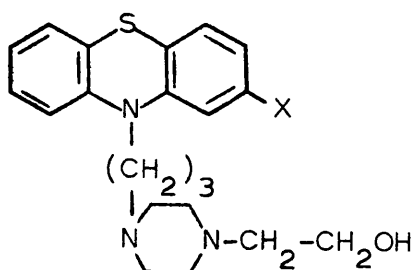


VI

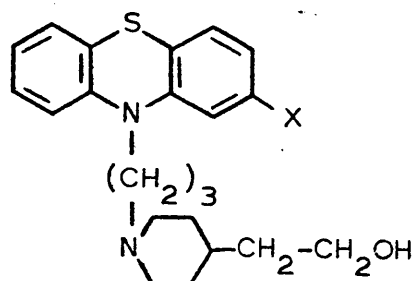


VII

En fenotiazinas de estructura VIII y IX, que con la sustitución X adecuada poseen ya una fuerte actividad - neuroléptica, la esterificación de su función alcohólica -



VIII



IX

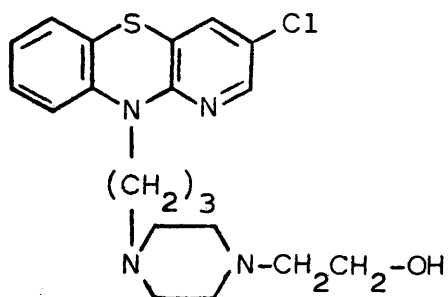
con ácidos alifáticos de largas cadenas como el decanoico, enántico, undecilénico o palmítico aumenta su actividad neuroléptica y mejora su absorción, lo que unido a la lenta ve locidad de hidrólisis de estos esteres permite alcanzar altos niveles del antipsicótico activo en el Sistema Nervioso

Central con duraciones de 7-30 días después de su administración parenteral.

D. Derivados azafenotiazínicos.

De las cuatro piridobenzotiazinas isómeras (azafenotiazinas) resultantes de la sustitución de un núcleo benzenico de la fenotiazina por piridina, solo los derivados apropiados de una de ellas, la 1-aza-fenotiazina han mostrado actividad neuroléptica. Estos derivados poseen, naturalmente en posición 10, cadenas γ -aminopropílicas enteramente idénticas a las consideradas como más adecuadas en los apartados A y C.

El Protipendilo, isómero 1-aza de la Promazina, - es considerado clínicamente como sedante hipnótico, aunque posee actividades claramente Cloropromazínicas en las que su actividad es 1/5 de la de ésta. Más de un centenar de estos derivados de 1-aza-fenotiazina han sido sometidos a estudios de estructura-actividad y en ellos se ha encontrado la conveniencia de la sustitución por cloro en posición 3 para la actividad neuroléptica. Así el Cloxipendilo (X) es alrededor de tres veces más eficaz que la Cloropromazina en

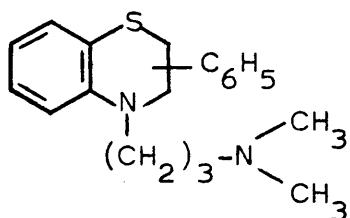


X

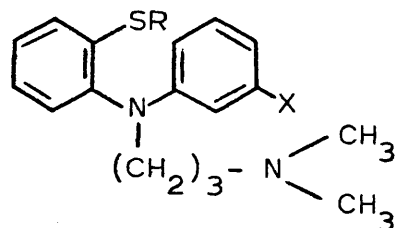
diversos ensayos farmacológicos y ha dado prueba de excelente eficacia clínica antipsicótica.

E. Análogos de fenotiazinas con apertura de algún ciclo que retienen el átomo de S.

Los compuestos de estructura XI y XII carecen prácticamente de actividad neuroléptica.



XI

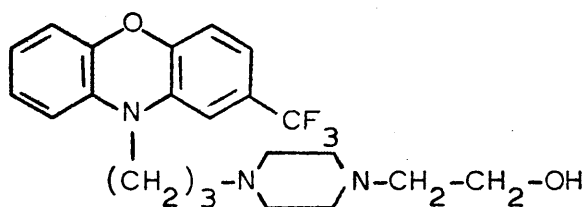


XII

F. Alteraciones del heterociclo central tiazínico

a. Compuestos con el ciclo central hexagonal.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en las fenotiazinas antipsicóticas conduce a los derivados correspondientes de fenoxazina, que en general poseen menor acción neuroléptica, aunque las correlaciones estructura-actividad en esta serie son análogas a las encontradas en la serie fenotiazínica. Solamente para el compuesto XIII, se han encontrado índices de actividad neuroléptica equivalente a los de la correspondiente fenotiazina (Flufenazina).

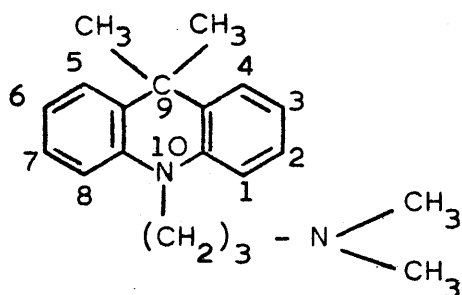


XIII

Muchas 10-aminopropilfenoselenazinas han sido preparadas y los datos farmacológicos indican que estos compuestos poseen una actividad neuroléptica intermedia entre

las correspondientes fenotiazinas y fenoxazinas. Así mismo se han encontrado relaciones similares a las ya descritas entre estructura y actividad neuroléptica.

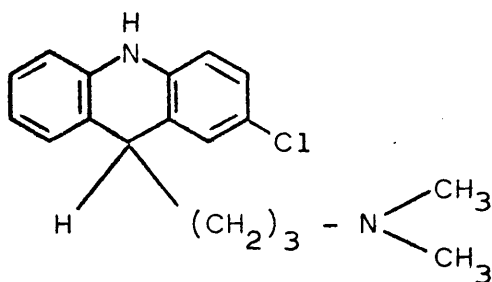
La sustitución del átomo de azufre por el grupo CH_2 en las fenotiazinas antipsicóticas conduce a los 10 derivados correspondientes del acridano, cuyas potencias neurolépticas son del orden de las de las selenazinas correspondientes. Curiosamente la presencia de grupos alquílicos en la posición 9 (CH_2) de estos acridanos, decrece la actividad neuroléptica e introduce a menudo actividad anti-depresiva, seguramente porque éstos grupos impiden la interacción con los receptores neurolépticos. Así, el compuesto XIV (Dimetacrina) es un eficaz antidepresivo utilizado en Clínica.



XIV

Mucha mayor actividad antipsicótica que los derivados de 10-aminopropilacridano poseen los derivados de 9-aminopropilacridano.

Así el compuesto XV (Clomacrano) es aproximada-



XV

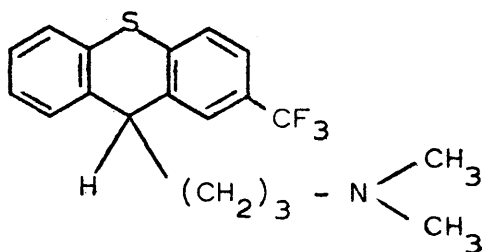
mente dos veces más potente que la Cloropromazina en Clínica.

Una notable diferencia en la relación estructura-actividad entre los 9-aminopropilacridanos y muchos otros agentes antipsicóticos tricíclicos, se observa en los efectos producidos por la variación del grupo amino básico. En ésta serie, el cambio del grupo dimetilamino por el N-metilpiperazino, p. ej., conduce extrañamente a una clara disminución de la actividad neuroléptica en contraposición al aumento registrado en las otras series.

La sustitución del átomo de nitrógeno central por

el grupo -CH- en las fenotiazinas antipsicóticas conduce a los correspondientes derivados del tioxanteno que se mostraron como neurolépticos más débiles.

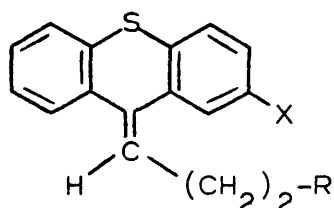
Así, el compuesto XVI es solo equivalente a la Cloropromazina.



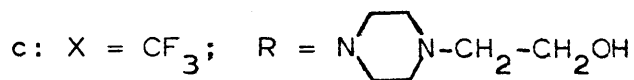
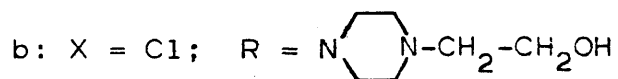
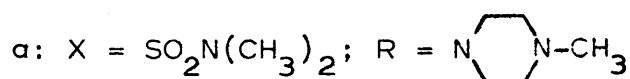
XVI

Los tioxantenos con una cadena lateral insaturada de 9-(3-aminopropilideno) se mostraron más eficaces neurolépticos. Estos compuestos presentan isomería geométrica cuando el núcleo de tioxanteno está sustituido asimétricamente. En todos los casos, las propiedades depresoras del Sistema Nervioso Central de los isómeros cis (es decir, los que tienen la cadena lateral al mismo lado del doble enlace que el anillo sustituido), son de cinco a cuarenta veces mayores que los isómeros trans. En general estos compuestos se muestran equiactivos con las fenotiazinas correspondientes. Así, los compuestos XVIIa (Tiotixeno), XVIIb

(Cloropentixol) y XVII c (Flupentixol) son prácticamente equivalentes a las correspondientes fenotiazinas (Tioproperazina, Perfenazina y Flufenazina); el enantato del Flupentixol se ha mostrado útil en la terapia antipsicótica mantenida.

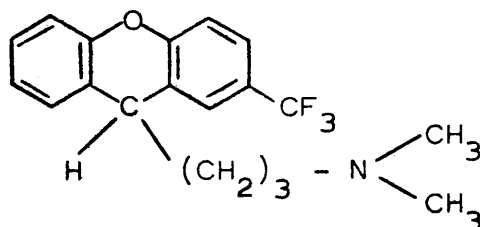


XVII



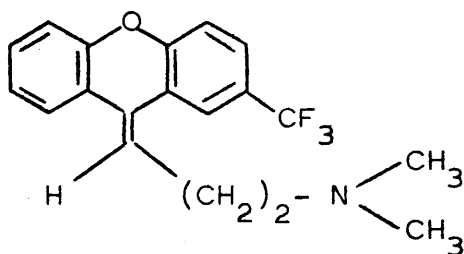
La relación existente entre la estructura química y la actividad neurofarmacológica de los derivados de xan-
teno es paralela en cierto modo a la de los derivados de tioxanteno.

Así el compuesto XVIII se mostró más potente que la



XVIII

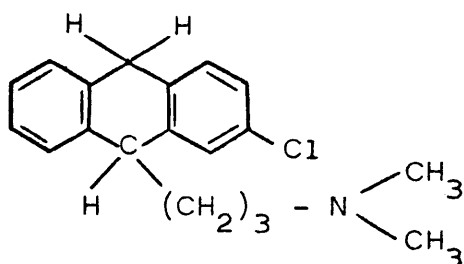
Cloropromazina en muchos ensayos en los que son activos los neurolépticos, aunque en un estudio clínico mostró una actividad más antidepresiva que antipsicótica. En las series insaturadas xanténicas, la actividad neuroléptica de los derivados sustituidos en 2 está asociada casi exclusivamente con la forma cis de la olefina, por lo que el compuesto XIX cis es superior a la Cloropromazina en rata, mientras



XIX

que el compuesto XIX trans no produce respuesta a dosis de 23 mg/kg. p.o.

Aunque los derivados de 10-aminopropilantraceno, de anillo rígidamente plano, solo producen efectos débiles sobre el Sistema Nervioso Central, los correspondientes 9, 10-dihidro compuestos exhiben una actividad considerable, como el compuesto XX que posee una actividad 1/3 de la clopromazina en ciertas pruebas neurolépticas en rata.

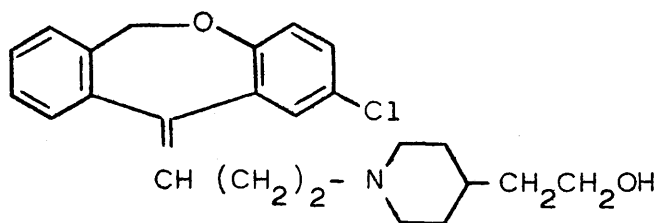


XX

b. Compuestos con ciclo central heptagonal.

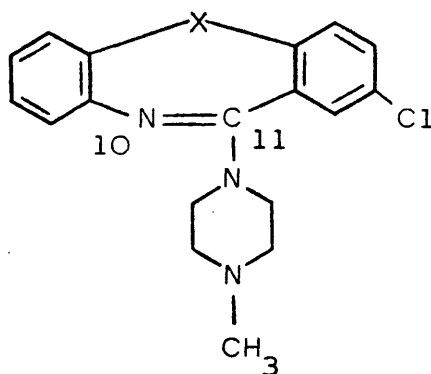
Aunque la mayoría de estos compuestos tricíclicos aminoalquilados producen principalmente acciones antidepresivas, bastantes de ellos son agentes antipsicóticos potentes, a los que se ha prestado considerable atención en los últimos años.

Así, p. ej., la Pinoxepina (XXI), una dibenzoxepina, es farmacológicamente y clínicamente semejante a la correspondiente fenotiazina (Perfenazina).



XXI cis

Una interesante serie de potentes neurolépticos es la formada por los compuestos de estructura XXII, en los



XXII

a: X = O

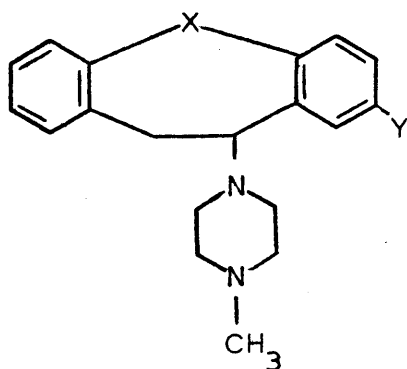
b: X = S

c: X = NH

d: X = CH₂

que la cadena lateral que parte del átomo de carbono central para unir el átomo de nitrógeno terciario no está constituida por tres átomos de carbono, como en todos los compuestos hasta ahora estudiados, sino por un átomo de nitrógeno y dos de carbono, y en los que curiosamente un sustituyente dimetilaminopropílico en posición 11 conduce a compuestos antidepresivos. El más activo neuroléptico de esta serie es la dibenz [b, f] [1,4] oxazepina XXIIa (Loxapina). El derivado dibenzotiazepínico XXIIb (Clotiapina) es también una droga antipsicótica altamente eficaz, superior incluso a la Trifluoperazina.

También son eficaces neurolépticos los compuestos de estructura XXIII, bastante similares a los XXII, desarrollados por Protiva y colaboradores.



- a: X = S; Y = Cl
- b: X = S; Y = CF₃
- c: X = S; Y = SCH₃
- d: X = S; Y = NO₂

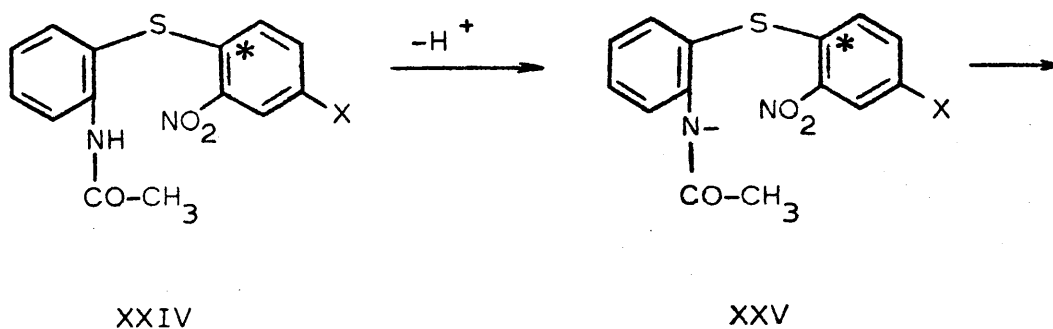
XXIII

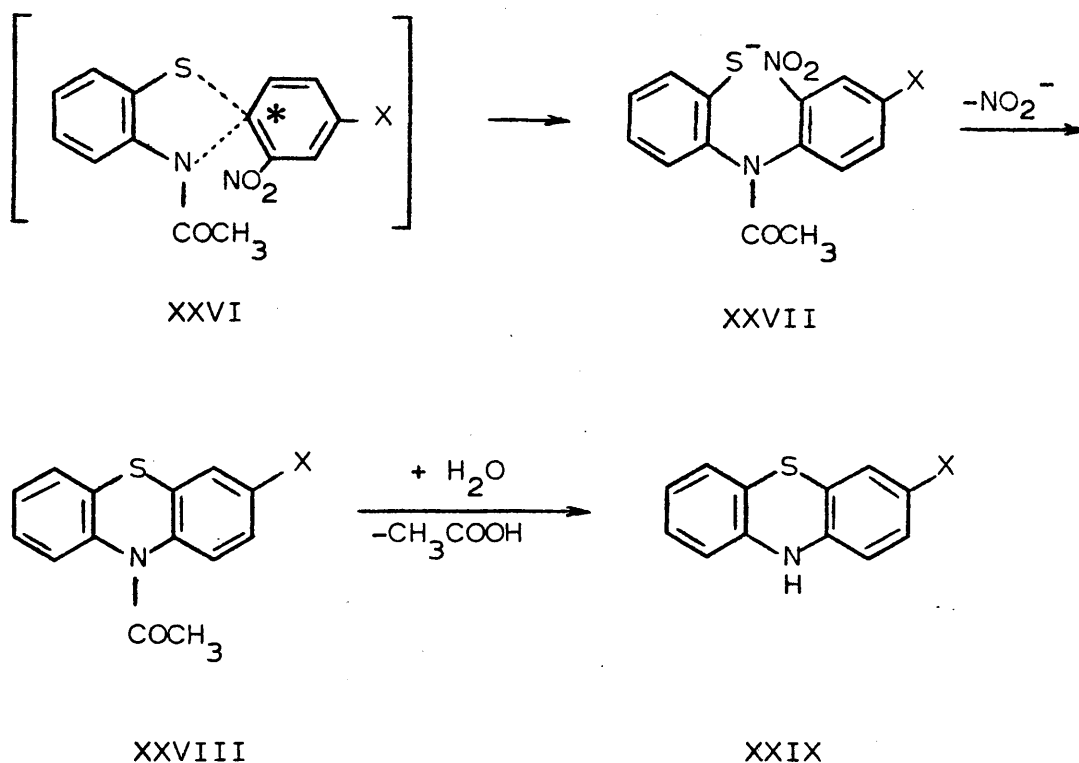
Aunque los más eficaces neurolépticos son aquellos en los que $X = S$, también presentan esta actividad otros compuestos XXIII en los que X es O, Se y CH_2 . El compuesto XXIII a (Octoclotepina) es un eficaz antipsicótico de extenso uso clínico en Checoslovaquia. También los compuestos XXIII b (Triflutepina), XXIII c (Metiopina) y el XXIII d (Nitrotepina) son similarmente eficaces.

Los compuestos de estructura XXII y XXIII tienen una característica común, y es la importancia decisiva, ya señalada, del grupo N-metil-piperazínico en su actividad neuroléptica.

II. ANTECEDENTES SOBRE LA SINTESIS DE FENOTIAZINAS MEDIANTE LA TRANSPOSICION DE SMILES

En el curso de las investigaciones sobre la transposición que lleva su nombre, Smiles y colaboradores (6, 7, 8) encontraron que diversos 2-acetilamino-2'-nitrodifenil sulfuros (XXIV) experimentaban tras una corta calefacción en potasa alcohólica una transposición a las difenilaminas correspondientes (XXVII) que podían ser aisladas en forma de derivados, pero que se ciclaban a derivados fenotiazínicos (XXVIII ó XXIX) con gran facilidad si el tratamiento térmico se prolongaba. El curso de la reacción podría ser descrito por el siguiente esquema:





De los tres sulfuros de difenilo (XXIV: $\text{X} = \text{H}, \text{Cl}, \text{NO}_2$) estudiados por Smiles y colaboradores, solo de dos de ellos pudieron caracterizarse los productos de transposición XXVII en forma de sus S-metilderivados o de los disulfuros correspondientes, por tratamiento de la mezcla de reacción con ICH_3 ó H_2O_2 respectivamente. En el tercer caso (XXIV : $\text{X} = \text{NO}_2$) la activación del grupo nitro saliente era tanta que la ciclación tuvo lugar inmediatamente.

Dos factores se revelaron como de gran importancia para la transformación de XXIV en XXVIII (ó en XXIX) :

— En primer lugar la necesidad de una activación electrónica en el grupo aromático emigrante para la creación en él de un centro positivo * susceptible de ataque nucleófilo, proporcionada por el grupo nitro en 2'.

— En segundo lugar, la existencia de una nucleofilia adecuada en el nitrógeno amínico, por otra parte estrechamente relacionada con el carácter positivo del centro * . Así por ejemplo, basta la nucleofilia de un grupo NH_2 insustituído para provocar la transposición y ciclación inmediata del 2-amino-4-cloro-2,4,6-trinitro-difenil sulfuro (9). Cuando la activación es solamente por un grupo NO_2 en 2', la nucleofilia del grupo amino debe ser exaltada y no basta simplemente la N-alquilación, sino que es precisa la N-acilación para crear un anión N^-Ac , capaz de atacar el centro electrófilo, cuidando sin embargo, la naturaleza del grupo acilo de modo que su electronegatividad no sea tal alta que anule la nucleofilia del anión creado. Tal es el caso cuando el grupo acilo es, por ejemplo, el bencenosulfonamido o el picrilo.

— Un tercer factor de menor importancia que debe ser también considerado, son los efectos de los sustituyentes en el grupo aromático que lleva el grupo amínico, los cuales, por inducción o resonancia pueden modificar la nucleofilia de este grupo, o estabilizar el anión sulfhídrico en el producto de transposición.

Siguiendo la dirección creada por Smiles, han sido sintetizadas numerosas fenotiazinas con rendimiento muy - aceptables, por calefacción a reflujo de 2-acetil ó 2-formil-amino-2'-nitro-difenil sulfuros, generalmente en solución acetónico-etanólica que contenía uno o dos equivalentes de hidróxido sódico o potásico, según se deseara obtener la fenotiazina acilada o la libre. Así se han sintetizado además de las tres ya citadas, las 3-fluor-, 2-trifluorometilo y 3-trifluorometilo-fenotiazinas (10), las 3-bromo-y 3-yodo-fenotiazinas (11), las 2,7-dicloro- y 3,7-dicloro - fenotiazinas (12), la 3-cloro-fenotiazina (8, 13), las 1,7 -dicloro-, 1,8-dicloro-, 1,3-dicloro-y 1,3,7-tricloro-fenotiazinas (14), la 2-cloro-fenotiazina (15) y la 1-cloro-fenotiazina (16).

P A R T E S E G U N D A

P A R T E I I

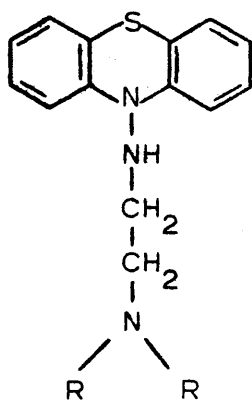
SINTESIS DE 2-CLORO Y 3-CLORO-10-(β -DIALQUILAMINO

ETILAMINO - FENOTIAZINAS

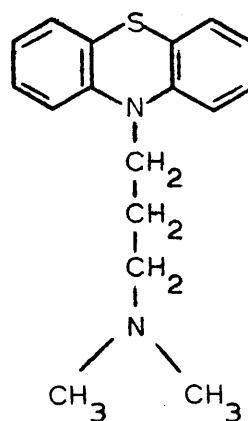
INTRODUCCION

En un trabajo anterior (1) del Instituto de Química Médica se había llegado a la conclusión de que la síntesis de la 10-(β -dimetilamino)etilamino-fenotiazina (IV, R = CH₃), un nuevo "isómero" del representante más sencillo de las fenotiazinas antipsicóticas, la 10-(γ -dimetilamino)propil-fenotiazina (Promazina; XXX) y de otros compuestos (IV) que difieren de aquella solamente en la sustitución sobre el nitrógeno básico terminal de la cadena lateral, era especialmente factible mediante una

reacción intermedia de ciclación que presumiblemente implicaba una transposición de Smiles previa.



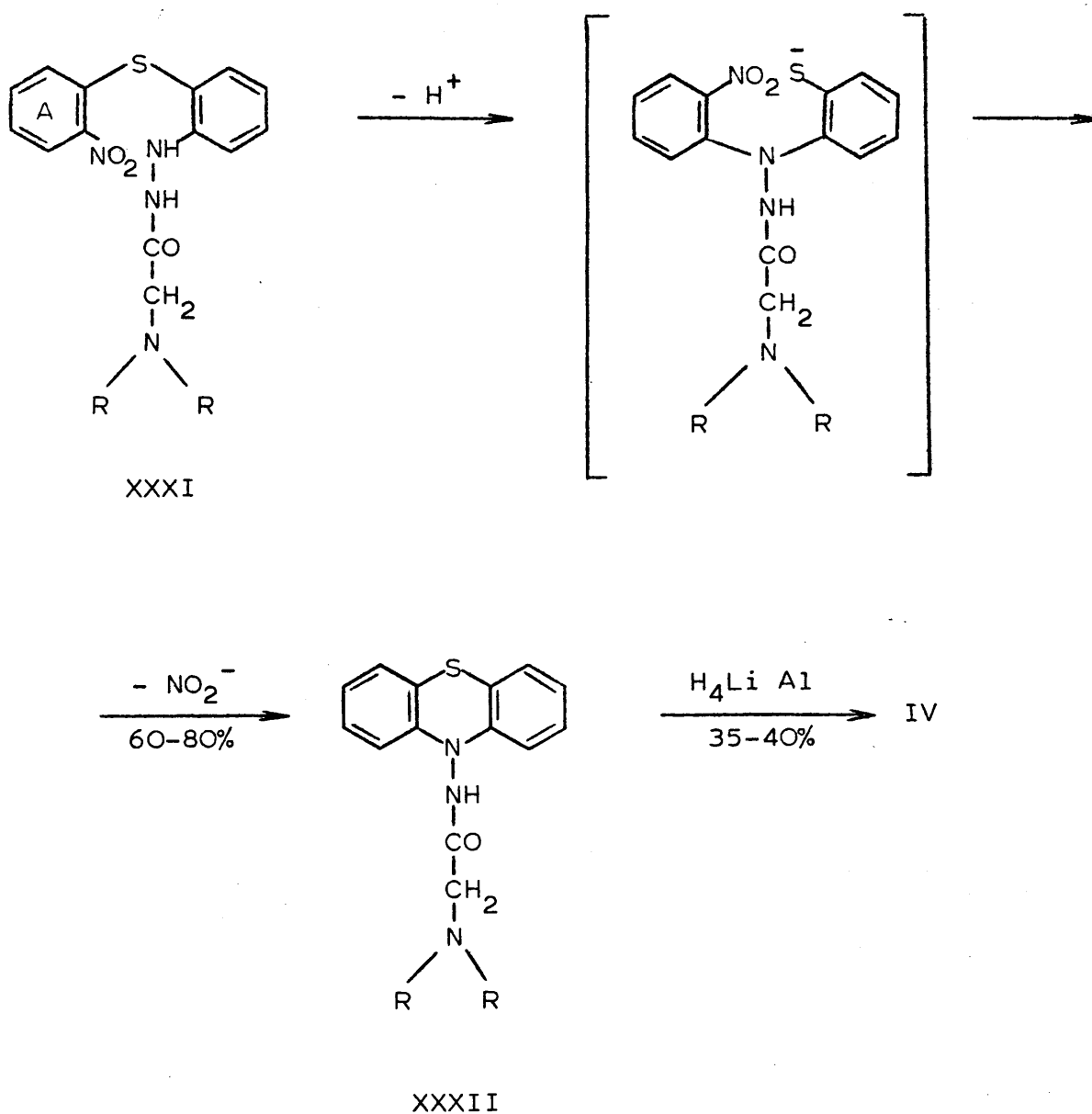
IV



XXX

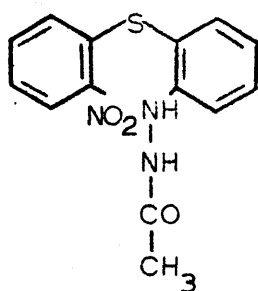
A los compuestos IV se accedía por reducción con hidruro de litio y aluminio de los compuestos XXXII, los cuales provenían de la ciclación de los compuestos XXXI, a la que se atribuía el siguiente mecanismo, indemostrable en este caso por la ausencia de sustituyentes en el anillo bencénico A.

La posibilidad de este procedimiento de síntesis se había comprobado previamente mediante la ciclación, -

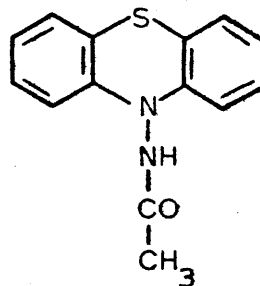
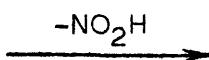


efectuado con buen rendimiento (71%), del compuesto más sencillo XXXIII, a la 10-acetilamino-fenotiazina (XXXIV).

El método más sencillo e inmediato, para la prepa-

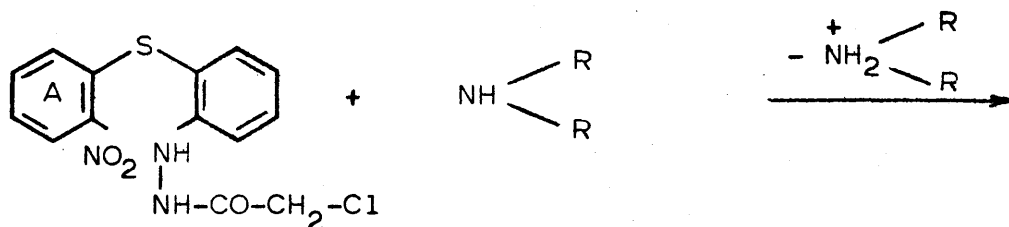


XXXIII

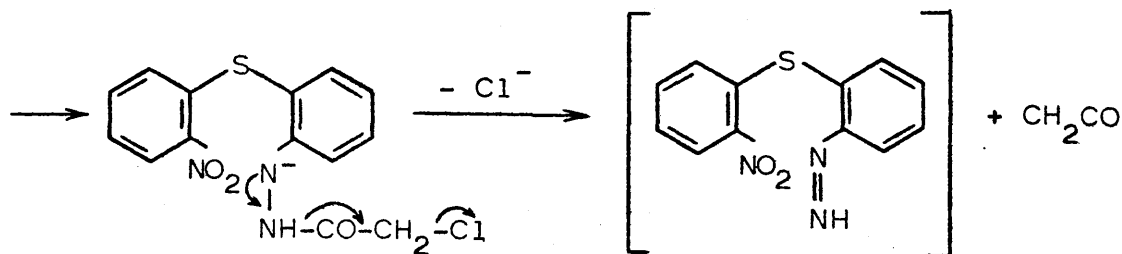


XXXIV

ración de los compuestos XXXI, que consistía en el tratamiento de los derivados β -cloroacetilados XXXV con las aminas secundarias apropiadas, tuvo que ser descartado, - pues en la reacción se producía una fragmentación de XXXV, seguramente a través del siguiente mecanismo:



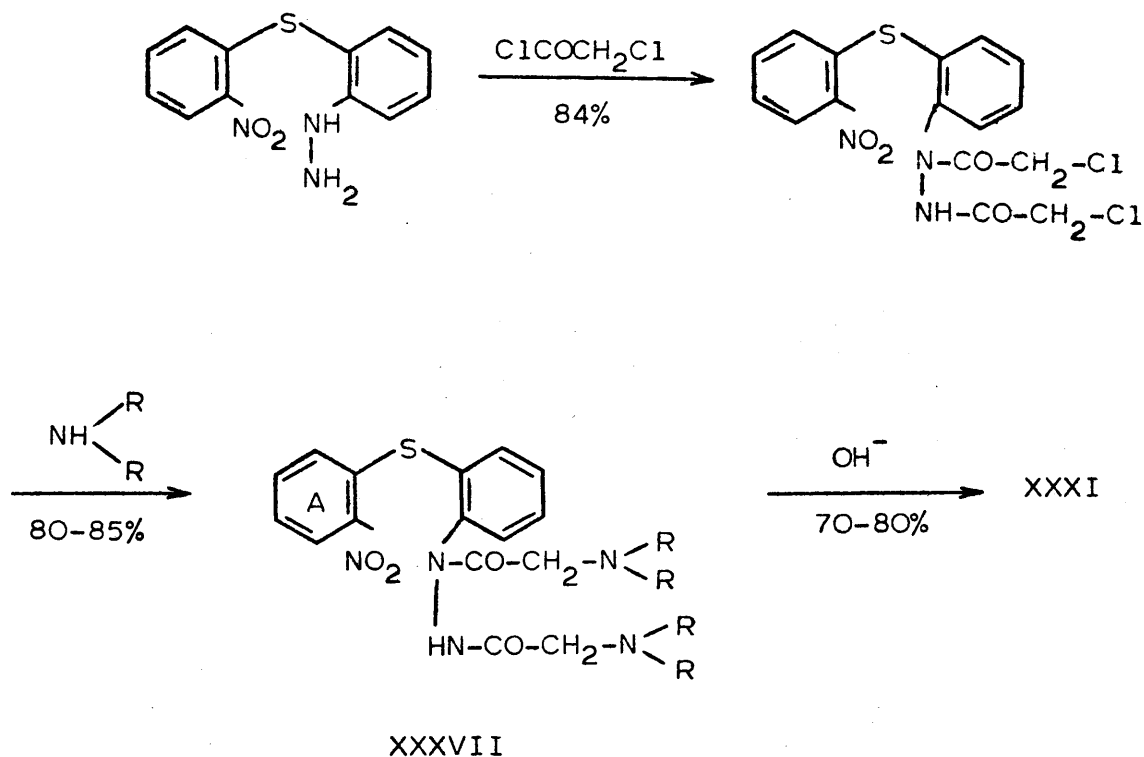
XXXV



XXXVI

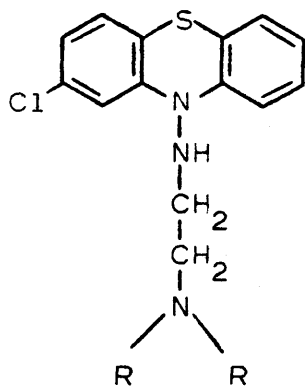
Obteniéndose como productos de la reacción los de transformación del inestable derivado de diimida XXXVI.

Puesto que a la vista del mecanismo de fragmentación propuesto, la presencia del hidrógeno sobre el nitrógeno α hidrazínico aparecía como la causa principal de la fragmentación, y teniendo asimismo en cuenta la comprobada estabilidad de las arilhidrazinas β aciladas frente a los álcalis, así como la fácil hidrólisis de las arilhidrazinas α aciladas frente a los mismos agentes, se ensayó para la síntesis de los compuestos XXXI el procedimiento indicado en el siguiente esquema:

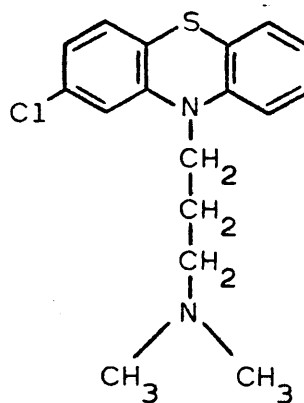


Todas las reacciones del esquema de síntesis ideado se efectuaron con facilidad y con los buenos rendimientos expuestos y los compuestos XXXI deseados se obtuvieron en estado de gran pureza.

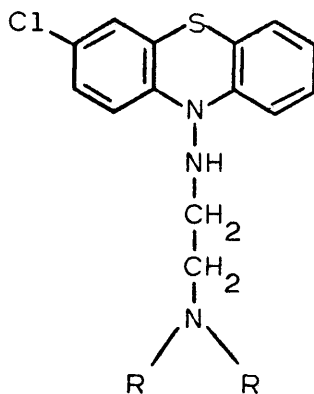
A la vista de los antecedentes citados, era previsible que la síntesis de la 2-cloro-10-(β -dimetilamino)etilamino-fenotiazina (XXXVIII, R = CH₃) compuesto "isóste-ro" de la 2-cloro-10-(γ -dimetilamino)propil-fenotiazina (Cloropromazina; I), la más usada clínicamente de las feno-



XXXVIII



I



XXXIX

tiazinas antipsicóticas, así como la de otros compuestos XXXVIII que solo difieran de ella en la sustitución R sobre el nitrógeno terminal de la cadena lateral, transcurrieran satisfactoriamente por el procedimiento expuesto.

Así mismo, debería transcurrir satisfactoriamente por el procedimiento indicado la síntesis de la serie de compuestos XXXIX que se estimaba necesaria, tanto para estudiar relaciones actividad farmacológica-estructura química en estos nuevos compuestos, como para disponer del -- "isómero" deseado de la Cloropromazina, en el caso imprevisible, pero posible, de que la citada reacción de ciclación no transcurriera vía una transposición de Smiles.

En esta segunda parte de la Memoria se expondrán las diversas etapas que resultaron ser necesarias para la síntesis y comprobación de las estructuras de los compuestos XXXVIII y XXXIX deseados. Por consiguiente:

- en el apartado A, se expone la demostración previa de que la posibilidad de ciclación en éstas series con monosustitución clorada en el anillo bencénico A es idéntica a la demostrada en la serie insustituída;

- en el apartado B, se incluye una nueva comprobación de la imposibilidad de la síntesis de los compues-

tos análogos a los XXXI y monoclorados en el anillo A por reacción de los compuestos análogos a los XXXV y monoclorados en el anillo A con aminas secundarias;

- en el apartado C, se advierte cómo los resultados de la hidrólisis de los compuestos análogos a los XXXVII y monoclorados en el anillo A no se corresponden con los encontrados en la serie insustituída;

- en el apartado D, se describe un nuevo procedimiento de síntesis de los compuestos monoclorados en el anillo A análogos a los XXXI;

- en el apartado E, se exponen los resultados obtenidos en la ciclación de éstos compuestos;

- en el apartado F, se demuestra la existencia de una transposición de Smiles como paso previo a esta ciclación; y

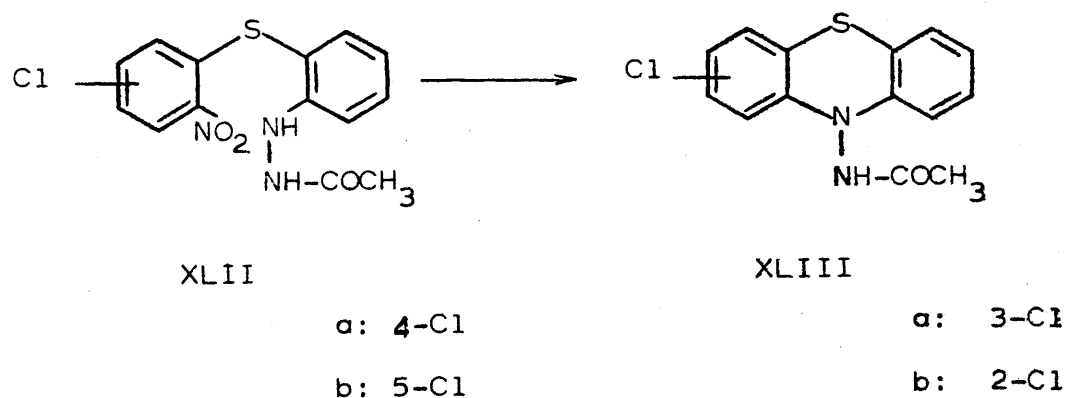
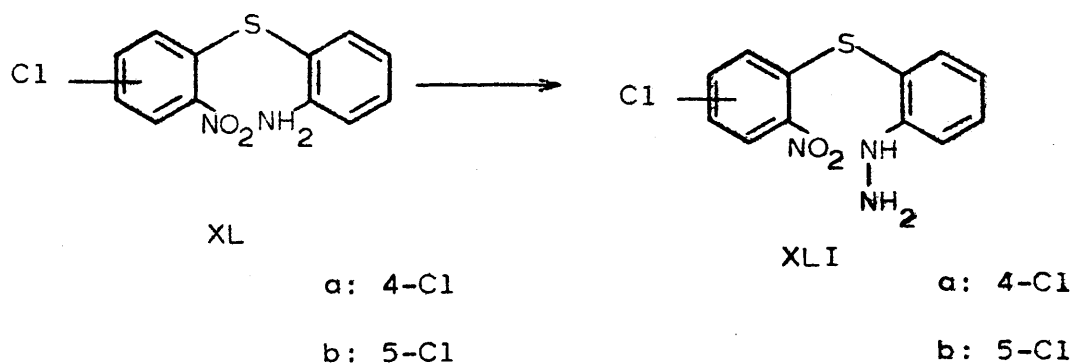
- en el apartado G, finalmente, se ofrecen los resultados obtenidos en las reacciones de reducción de los compuestos ciclados.

A. Experimentos previos de ciclación de 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(β -acetil)hidrazinodifenilsulfuros. Síntesis de 2 y 3-cloro-10-acetilamino-fenotiazinas.

Las aminas elegidas como producto de partida para la síntesis de las dos series de compuestos deseados XXXVIII y XXXIX fueron las XL (a y b), fácilmente obtenidas por reacción de los compuestos comerciales (Fluka) 2,4-dicloro-nitrobenceno y 2,5-dicloro-nitrobenceno con el también producto comercial (Fluka) 2-amino-benzenotiol, respectivamente.

Las hidrazinas correspondientes XLIIa de p.f. 129,5-130°C (benceno) y XLIIb de p.f. 139-140°C (benceno y luego etanol), se obtuvieron de las respectivas aminas por reducción de sus sales de diazonio con cloruro estannoso mediante un método (17) que hubo de ser convenientemente modificado en cada caso para conseguir resultados aceptables (rendimientos del 35% y 58% respectivamente). Los derivados β -acetilados de estas hidrazinas, XLII a p.f. 172-174°C (etanol) y XLII b de p.f. 177-178°C (etanol), se obtuvieron con rendimientos prácticamente cuantitativos por tratamiento de las hidrazinas respectivas disueltas en

tetrahidrofurano anhidro con una cantidad equimolar de anhídrido acético.



Los derivados β -acetilados XLIIa y XLIIb, que poseían aparentemente los requisitos estructurales necesarios para sufrir la transposición de Smiles y la posterior ciclación a los compuestos XLIII a y XLIII b, respectivamente, fueron calentados diez minutos a reflujo en

disolución de dimetil formamida que contenía una cantidad equimolar de carbonato potásico anhidro, siguiendo el método (1) que se encontró anteriormente adecuado. Los compuestos incoloros obtenidos en éstas reacciones de p.f. 228-229°C (d) (acetona) con rendimiento del 70% y de p.f. 225-227°C (d) (acetonitrilo) con rendimiento del 25%, respectivamente, demostraron la efectividad de esta reacción de ciclación en estos nuevos casos. El cambio de color de los productos de partida (amarillos) a los de reacción (incoloros), unido a la existencia demostrable de nitritos en las aguas madres de la reacción, indicaban claramente, en principio, la ciclación efectuada, confirmada posteriormente por la total ausencia en los espectros IR de los productos de reacción de las bandas de fuerte intensidad a 1520 y 1340 cm^{-1} debidas a las vibraciones de tensión del grupo NO_2 existentes en los productos de partida, así como por el desplazamiento de la señal del protón aromático del carbono 3, situada en los espectros R.M.N. de los productos XLII a $\delta = 8,25-8,40$ p.p.m. por efecto del fuerte desapantallamiento debido al grupo NO_2 contiguo, a la zona común de los restantes protones aromáticos en los espectros de los productos de reacción XLIII, y por las cifras analíticas de los productos obtenidos.

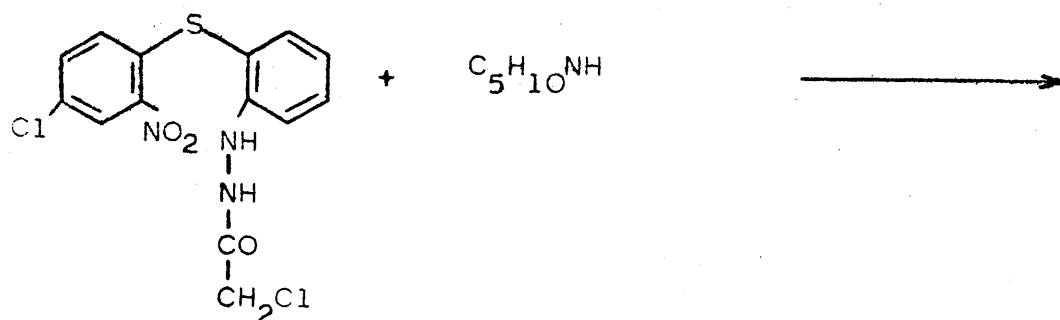
Una vez demostrada la posibilidad de ciclación, - únicamente restaba la confirmación de la existencia de las transposiciones de Smiles previas a las ciclaciones, admitidas de antemano en el esquema anterior, y el recelo del bajo rendimiento de la ciclación de XLIIb a XLIII b.

- B. Intento de síntesis de 2-nitro-4-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros, por reacción del 2-nitro-4-cloro-2'-(β -cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuro con aminas secundarias.

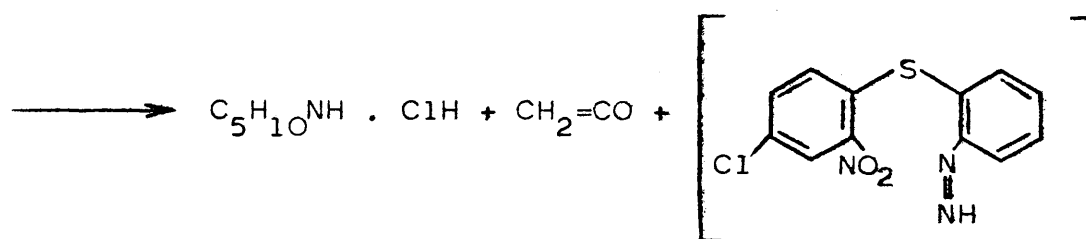
Aunque como ya se indicó en la introducción de esta segunda parte, en un trabajo anterior (1) se había comprobado la existencia de fragmentaciones en este tipo de reacción, parecía de interés estudiar un nuevo caso para confirmar tanto el hecho de la fragmentación, como la estructura dudosa de uno de los productos de la reacción. Con éste fin, la hidrazina XLIa disuelta en tetrahydrofurano anhidro que contenía una cantidad equimolar de carbonato sódico anhidro, fué β -cloroacetilada con la cantidad teórica de cloruro de cloroacetilo y el producto obtenido LXIV de p.f. 175-177°C (tolueno) suspendido en bence-

no anhidro fué tratado con 2,5 equivalentes de piperidina. Inmediatamente tuvo lugar la desaparición del producto - suspendido, el fuerte oscurecimiento de la disolución y el desprendimiento gaseoso observados en casos anteriores. - Como producto de reacción se separó, por filtración, el - hidrocioruro de piperidina en cantidad teórica y, por cromatografía preparativa del residuo de la evaporación del filtrado, un sólido amarillo, idéntico (IR) a XLIIa, y otro sólido, también amarillo, (XLVI), de p.f. 205-206°C, en cuyo espectro IR no aparecía ninguna banda atribuible a N-H ni C=O y sí las características bandas de vibración de tensión del grupo NO₂. Sus cifras analíticas correspondían a las de una fórmula empírica C₂₄H₁₄Cl₂N₂O₄S₂, mejor que a las de una fórmula C₁₂H₈ClNO₂S, aunque lógicamente estas diferencias caían dentro de los errores experimentales. En su espectro de masas aparecía como pico molecular, el correspondiente a m/e = 264,5 (C₁₂H₇ClNO₂S).

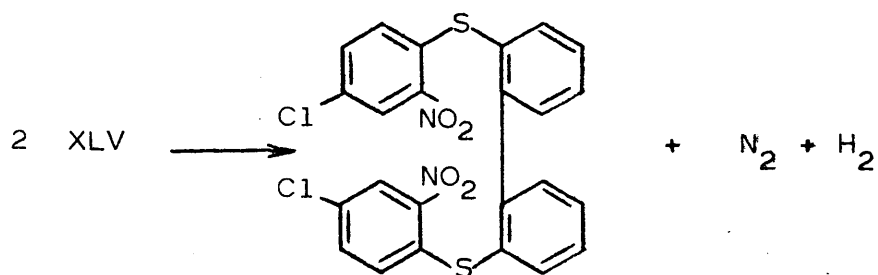
Así pues del conjunto de datos experimentales parece razonable aceptar también en esta reacción una fragmentación del derivado cloroacetilado XLIV análoga a la - descrita en la introducción de esta segunda parte y una - descomposición de la diimida inestable XLV de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones:



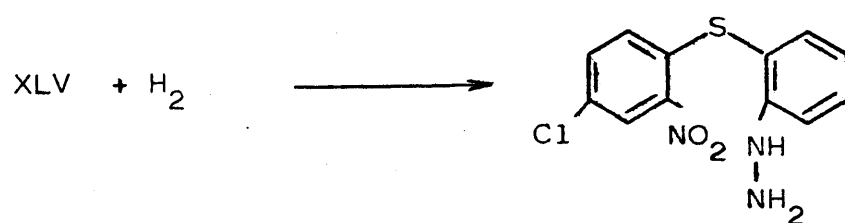
XLIV



XLV



XLVI



XLIa

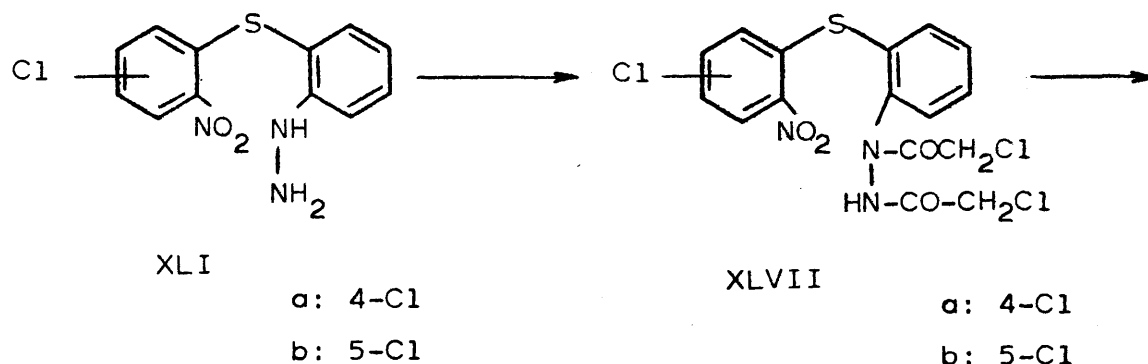


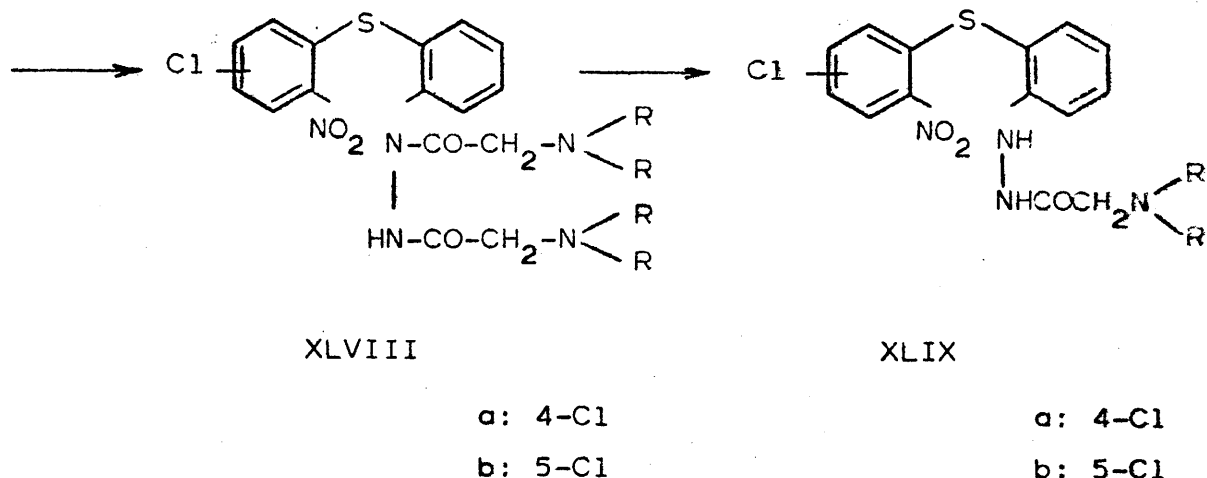
XLIIa

El hecho de que como pico molecular aparezca en el espectro de masas el correspondiente a $m/e = 264,5$ se interpreta en el sentido de una ruptura inmediata y total del compuesto XLVI en su unión difenólica.

C. Intento de síntesis de 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros por hidrólisis selectiva de los correspondientes 2-nitro-4 ó 5-cloro-(α , β -bis-dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros.

Como ya se indicó en la introducción de esta segunda parte, la secuencia de las reacciones siguientes:





debería conducir con facilidad y buenos rendimientos a los productos XLIX, a la vista de los antecedentes citados.

Como era de esperar, el primer paso transcurrió normalmente y los compuestos XLVIIa, sólido de color amarillo pálido de p.f. 146-148°C (benceno), y XLVIIb, también de color amarillo y p.f. 133-135°C (benceno), fueron obtenidos por calefacción a reflujo, hasta cese del desprendimiento de cloruro de hidrógeno, de las correspondientes hidrazinas con cantidades bimolares de cloruro de cloroacetileno en benceno anhidro, con rendimientos del 82% y del 77%, respectivamente.

También el segundo paso del esquema transcurrió con normalidad. Los compuestos XLVII fueron tratados en suspensión bencénica con cantidades molares cuádruples de las

aminas secundarias seleccionadas para rendir, tras la separación de las cantidades casi teóricas de los hidroclocloruros de las aminas, los compuestos XLVIII, que en algunos casos no pudieron ser cristalizados, aunque en CCF mostraron una pureza muy aceptable.

Sin embargo, la hidrólisis de los compuestos XLVIII no dió en modo alguno los resultados constantes y excelentes, obtenidos en la correspondiente serie insustituída.

Así, la hidrólisis de los compuestos XLVIIIa condujo siempre, en las diversas condiciones experimentales ensayadas, no a los compuestos XLIXa correspondientes, sino a compuestos ciclados idénticos a los que se describen posteriormente en el apartado E. Sin embargo, los rendimientos no superaron nunca, en condiciones óptimas (cantidad doble de la teórica de solución acuosa N de hidróxido alcalino, etanol como disolvente y 8 horas de reflujo) el 31% del teórico. Del resto de los productos de reacción, no pudo aislarse ningún otro compuesto en estado de pureza, - siendo estos productos de reacción en su mayoría, solubles en agua.

Por otra parte la hidrólisis * de los compuestos -

* Se describe solamente, como ejemplo, la hidrólisis correspondiente al compuesto XLVIIIb en el que $R,R = -(CH_2)_5-$

XLVIII b dió lugar a resultados diferentes en su aspecto práctico a los anteriores y a los obtenidos con la serie in sustituida y variables en función de la cantidad de hidróxido alcalino empleada.

La hidrólisis de éstos compuestos al emplear una cantidad equimolar de hidróxido alcalino, seguida en CCF, no pareció progresar a partir de 4 horas de calefacción a reflujo (ni la mancha del producto inicial, ni la aparecida del supuesto derivado de monohidrólisis, se alteraron apreciablemente al prolongar el tiempo de calefacción). El aislamiento de los compuestos XLIX b hubo de hacerse forzosamente por cromatografía en columna de gel de sílice, mediante la cual se comprobó el pequeño rendimiento (25%) en derivado XLIX b de la hidrólisis. Al emplear para la hidrólisis una cantidad bimolar de disolución normal de hidróxido sódico y seguir la marcha de la reacción por CCF, se comprobó prácticamente la desaparición del producto de partida a las 5 horas de reflujo y la aparición de 2-cloro-fenotiazina (que aumentó con el tiempo de calefacción), de compuesto XLIX b y de compuesto ciclado. Solamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice, fué posible separar estos componentes de la mezcla de reacción en los que apareció en mayor proporción (rendimiento 25%), el derivado -

ciclado idéntico (pf, IR y RMN) al que se describe posteriormente en el apartado E.

Por consiguiente, a la vista del bajo rendimiento con el que se obtienen los derivados ciclados procedentes de la hidrólisis de los compuestos XLVIIIa y los también bajos rendimientos de los derivados ciclados o de los compuestos XLIXb procedentes de las hidrólisis de los compuestos XLVIIIb, unido en este último caso a la dificultad práctica de su aislamiento, se estimó que esta ruta era inapropiada para los casos considerados, por lo que se inició el estudio de un nuevo procedimiento que se considera en el apartado siguiente.

- D. Síntesis de 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(β -dialquilamino-acetil)hidrazino-difenil sulfuros mediante reacción de las hidrazinas XLI con hidrocloruros de ácidos dialquilaminoacéticos en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

La β -acilación de arilhidrazinas mediante su reacción con ácidos en presencia de dicitclohexil-carbodiimida había sido ya comprobada en el caso de la β -acetilación

de la fenilhidrazina por ácido acético realizada en tetrahidrofurano a 0°C con rendimiento del 72% (18).

La posibilidad de síntesis de los compuestos XLIX mediante esta reacción nos llevó a la preparación de los hidroccloruros de los ácidos dimetilamino-, dietilamino-, pirrolidino- y piperidino-acéticos, fácilmente asequibles por reacción del ácido monocloroacético con las aminas secundarias respectivas, siguiendo el método de Remisov (19) y colaboradores, y del ácido N-metil piperazinoacético mediante el método de Pancrazio (20), del que se prepararon también sus mono y di-hidroccloruros.

La reacción fué ensayada en primer lugar con el 2-nitro-2'-hidrazino-difenil sulfuro, pues los 2-nitro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros XXXI, productos esperados de la reacción, ya habían sido sintetizados previamente mediante el método descrito en la introducción de esta segunda parte.

Tras un ensayo inicial de reacción del 2-nitro-2'-hidrazino-difenil sulfuro con el ácido dimetilaminoacético que dió lugar a resultados muy mediocres, unidos a dificultades en el aislamiento del producto de reacción, se ensayó la reacción con los hidroccloruros de los ácidos dialquil

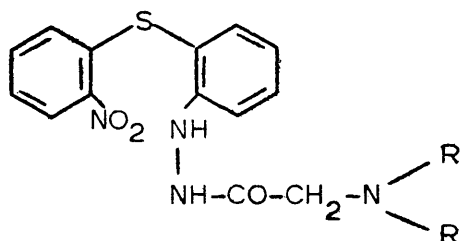
aminoacéticos, que en caso de éxito evitaría el tedioso -
paso de éstos hidroccloruros a ácido libre a través de una
resina cambiadora.

La reacción, realizada como en el ensayo inicial con
cantidades equimolares de los tres compuestos reaccionantes,
2-nitro-2'-hidrazino-difenil sulfuro, hidroccloruro del áci-
do y diciclohexilcarbodiimida, usando como medio de reac-
ción una mezcla (1:1) de tetrahidrofurano y acetonitrilo
anhidros, condujo por agitación a temperatura ambiente du-
rante 24 horas *, tras una ligera exotermia inicial, a la
formación de un abundante precipitado de color amarillo que
fué filtrado y lavado con un poco del disolvente empleado -
en la reacción. La ebullición con agua de este sólido ama-
rillo producto de la reacción condujo a la separación de -
la cantidad prácticamente teórica de la diciclohexilurea -
incolora y prácticamente insoluble en agua hirviente y de
una disolución amarilla del hidroccloruro del 2-nitro-2'-
(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuro respecti-
vo de la que fué liberado la base XXXI, por adición de un
ligero exceso de solución acuosa 2N de hidróxido sódico,

* La reacción es prácticamente completa a las 4 horas.

filtrada, lavada con agua y recristalizada. Así se obtuvieron los compuestos que figuran en la tabla I, en la que figuran también los rendimientos globales de su obtención a partir de la misma hidrazina por el método anterior en tres etapas.

T A B L A I



	R, R	P.f. *	Rto. %	Rto. global del método anterior
XXXI a	CH ₃ , CH ₃	160-162°	54	55
XXXI b	-(CH ₂) ₄ -	155-156°	70	53
XXXI c	-(CH ₂) ₅ -	160-161°	85	49

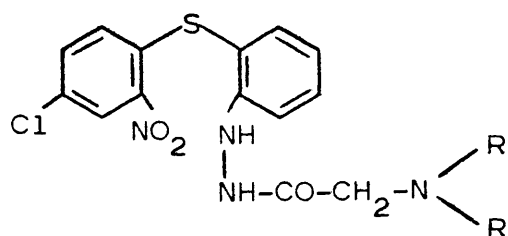
* Recristalizados de etanol.

Sin embargo, la reacción de la misma hidrazina, con las mismas condiciones experimentales, tanto con el ácido N-metil-piperazinoacético como con su dihidrocloruro no condujo en ningún caso al aislamiento del producto deseado. Solamente utilizándolo el monohidrocloruro se obtuvo el compuesto deseado, pero con rendimiento bajo.

Las hidrazinas XLIa y XLIb se comportaron en esta reacción de modo totalmente análogo a la hidrazina insustituída y así se obtuvieron como sólidos amarillos los correspondientes compuestos XLIXa y XLIXb que figuran en las tablas II y III.

Sin embargo, la reacción de las hidrazinas XLI con el hidrocloruro del ácido dietilaminoacético no transcurrió de forma totalmente análoga a la observada con los restantes ácidos. En ambos casos, el producto insoluble en el medio de reacción, estuvo constituido únicamente por la dicitclohexilurea en cantidad prácticamente teórica, y los hidrocloruros de los compuestos XLI en cuestión, fueron solubles en el medio de reacción, por lo que hubieron de ser extraídos con agua a ebullición del residuo de la evaporación del disolvente, lo que dió lugar a dificultades en su aislamiento que se reflejaron en los rendimientos obtenidos.

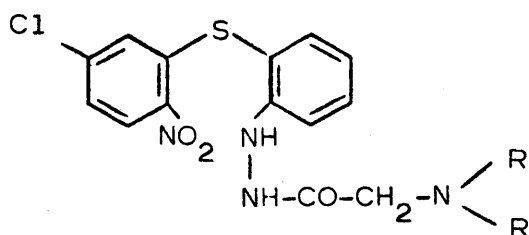
T A B L A I I



	R, R	P.f. *	Rto. %
XLIX aa	CH_3, CH_3	131-133°	55
XLIX ab	$\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5$	102-104°	35
XLIX ac	$-(\text{CH}_2)_4-$	139-140°	70
XLIX ad	$-(\text{CH}_2)_5-$	164-165°	60

* Recristalizados de etanol

T A B L A I I I



	R, R	P. f. *	Rto. %
XLIX ba	CH ₃ , CH ₃	161-163°	70
XLIX bb	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	107-109°	25
XLIX bc	-(CH ₂) ₄ -	131-132°	50
XLIX bd	-(CH ₂) ₅ -	142-143°	70

* Recristalizados de etanol

Los espectros IR de todos estos compuestos presentaron la banda características de vibración de tensión del enlace C=O a $1685-1700\text{ cm}^{-1}$, las dos bandas de vibración de tensión de los enlaces NO_2 a 1340 y 1520 cm^{-1} , y las - bandas típicas de 1,2 disustitución y 1,2,4 trisustitución en anillos aromáticos.

En cuanto al grupo hidrazino presentó en algunos casos dos bandas de tensión del enlace N-H por encima de 3250 cm^{-1} , y en otros sólo fué apreciable una de ellas.

Los espectros de RMN de estos compuestos presentaron una señal correspondiente a un protón hidrazínico, - intercambiable con D_2O a $\delta = 6,7-6,8$ p.p.m., un singlete correspondiente a los dos protones del grupo metilénico a $\delta = 3,1-3,2$ p.p.m., un multiplete correspondiente a 6 protones aromáticos a $\delta = 6,8-7,7$ p.p.m., la señal del protón aromático del carbono 3 a $\delta = 8,25-8,40$ p.p.m. así como las señales características de los protones de los - sustituyentes R, R, del nitrógeno terminal.

Es de hacer notar la imposibilidad de señalar la exacta localización de la señal del restante protón hidrazínico, aunque parece encontrarse en la zona de las señales de los protones aromáticos, por la ligera variación de la

Los productos ciclados L, incoloros, carecían totalmente en su espectro IR de las fuertes bandas de absorción debidas a las vibraciones de tensión del grupo NO_2 , bien patentes en los compuestos XLIX. Así mismo, los espectros RMN de los productos ciclados presentaban la ausencia de la señal del protón aromático existente en los compuestos XLIX a $\delta = 8,25-8,40$ p.p.m. del protón aromático del carbono 3 desapantallado por el efecto fuertemente negativo del grupo NO_2 contiguo a él, y el paso de esta señal a la zona común de los restantes protones aromáticos.

Se admite aquí, ya que se demuestra en el apartado siguiente F, que los compuestos XLIXa se ciclan a los La (Tabla IV) y los XLIXb a los Lb (Tabla V):

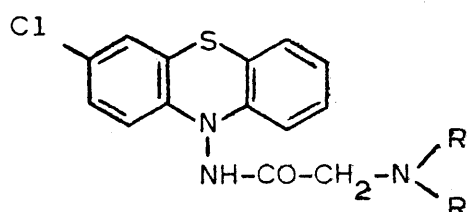
La reacción de ciclación fué limpia, especialmente para la preparación de los compuestos La, y, como demostró la CCF, con desaparición total del producto de partida, obteniéndose únicamente como único producto secundario de reacción, que aumenta con el tiempo de calefacción, la clorofenotiazina correspondiente.

Los espectros IR de estos compuestos presentaron una banda de vibración de tensión del enlace $-\text{N}-\text{H}$ a $3180-3240 \text{ cm}^{-1}$ y otra a $1685-1695 \text{ cm}^{-1}$ de vibración de tensión

del enlace C=O.

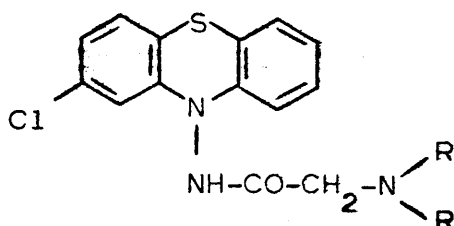
Sus espectros de RMN presentaron la señal correspondiente al protón hidrazínico a $\delta = 9'0-9'5$ p.p.m., intercambiable con D_2O , así como un singlete a $\delta = 2,6-2,9$ p.p.m. correspondiente a los dos protones metilénicos y las señales características de los grupos R, R, del nitrógeno terminal.

T A B L A IV



	R, R	P.f. (disolvente)	Rto. %
L aa	CH_3, CH_3	182-184°C (d) acetonitrilo	75
L ab	C_2H_5, C_2H_5	103-104°C (d) isopropanol	40
L ac	$-(CH_2)_4-$	181-182°C (d) acetonitrilo	75
L ad	$-(CH_2)_5-$	196-198°C (d) acetonitrilo	75

T A B L A V



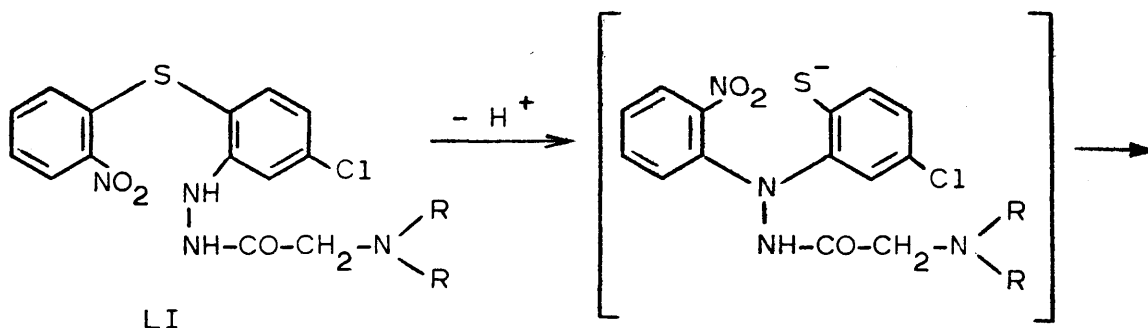
	R, R	P.f. *	Rto. ** %
L ba	CH ₃ , CH ₃	206-208°C (d)	45
L bb	C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅	156-157°C (d)	30
L bc	-(CH ₂) ₄ -	208-209°C (d)	45
L bd	-(CH ₂) ₅ -	214-216°C (d)	55

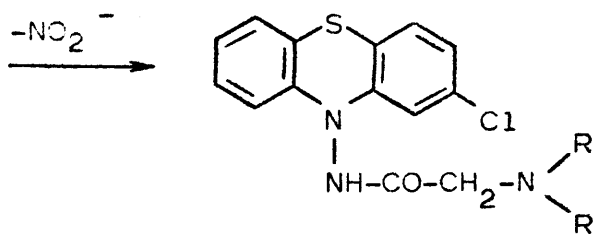
* Recristalizados de metiletilcetona.

** Los bajos rendimientos en producto puro fueron debidos a la necesidad de emplear un disolvente no totalmente adecuado para la eliminación de impurezas coloreadas.

F. Demostración de la existencia de una transposición de Smiles previa a la ciclación de 2-nitro-2'-(β -acil)hidrazino-difenil sulfuros α 10-acilamino-fenotiazinas.

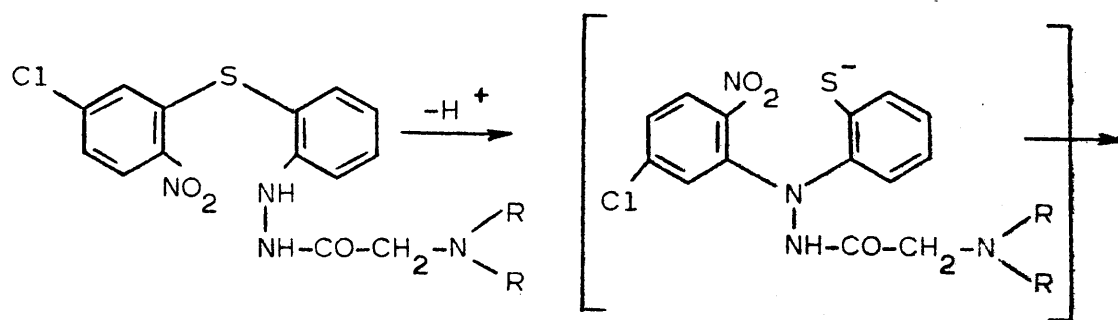
Teniendo en cuenta el mecanismo de transposición de Smiles, previamente descrito, la existencia de esta transposición como paso previo a la ciclación resulta fácilmente demostrable por comparación de los compuestos L obtenidos por ciclación de los compuestos XLIX con los productos resultantes de aplicar la misma reacción de ciclación a otra serie que lleve precisamente la cloro sustitución en una posición apropiada del núcleo bencénico "inmóvil" durante la transposición. Es decir, los compuestos de estructura LI sometidos a la reacción de ciclación deben dar necesariamente los derivados de 2-cloro-fenotiazina Lb, exista o no transposición previa.



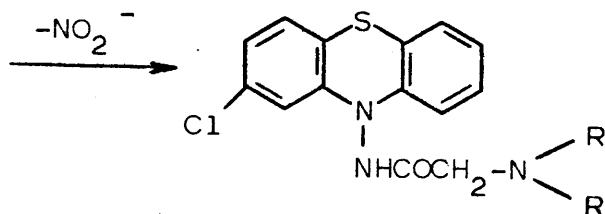


L b

Asimismo deben ciclarse a idénticos derivados de 2-cloro-fenotiazina los compuestos XLIX b ya descritos, solamente en caso de transposición previa a la ciclación.



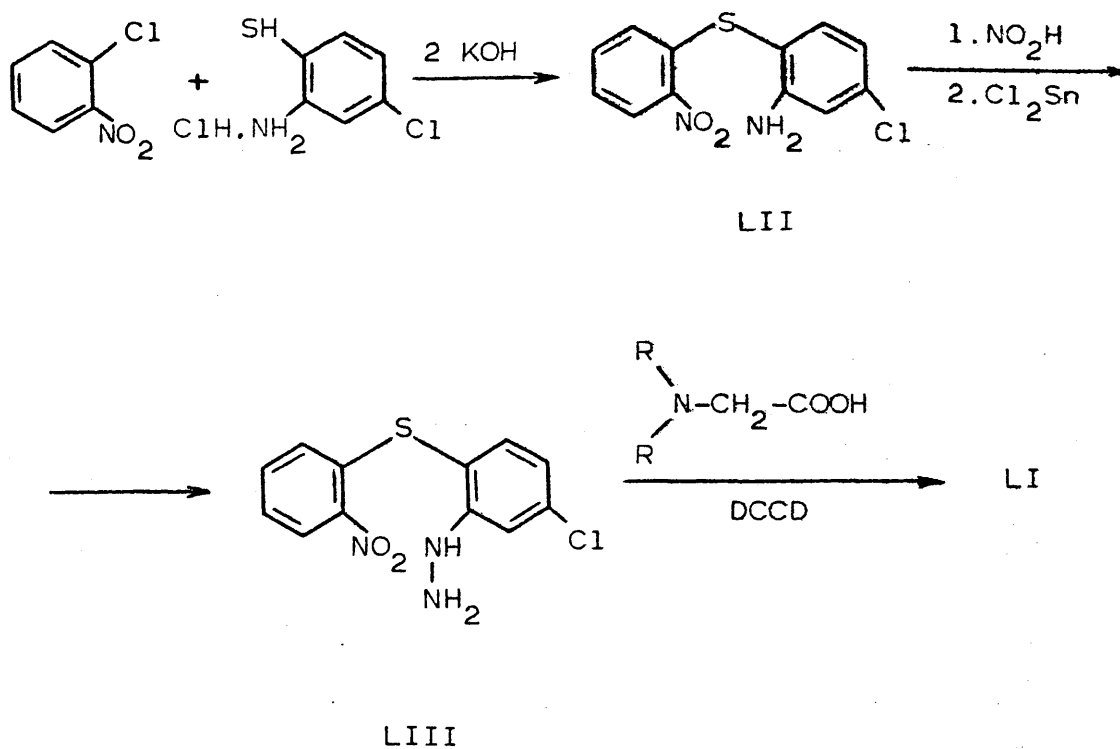
XLIX b



L b

De la identidad de los productos de ciclación de ambas series, debe deducirse necesariamente la existencia previa de una transposición de Smiles en las ciclaciones de los compuestos XLIXb anteriormente descritos.

Los compuestos LI necesarios, se obtuvieron mediante la siguiente secuencia de reacciones:



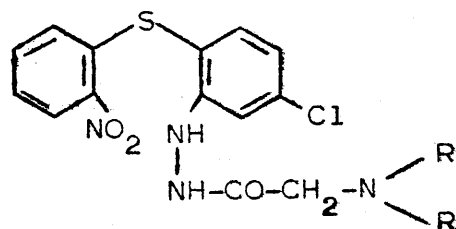
Para ello, el hidrocioruro del 2-amino-4-cloro-benzotiol obtenido (21) de la reducción por sulfuro sódico del 4,4-dicloro-2,2'-dinitro-difenil disulfuro, compuesto obtenido a su vez (12) por condensación del 2,5-dicloro-nitrobenceno con disulfuro sódico, fué condensado mol a mol con 2-cloro-nitrobenceno en presencia de una cantidad bimolar de hidróxido potásico para obtener, con rendimiento del 60%, la amina LII.

La sal de diazonio de ésta fué reducida (65%) por cloruro estannoso, del modo ya citado, a la hidrazina LIII de p.f. 154-156°C (benceno), de la que se obtuvieron los compuestos LI que figuran en la tabla VI, por reacción con los hidrocioruros de los correspondientes ácidos dialquilamino acéticos en presencia de diciclohexil-carbodiimida, de la forma ya reseñada.

Los espectros IR de todos los compuestos LI presentaron la banda característica de vibración de tensión del enlace C=O a $1690-1700\text{ cm}^{-1}$, las dos bandas de vibración de tensión de los enlaces NO_2 a 1340 y 1520 cm^{-1} y las típicas bandas de 1,2,4 trisustitución y 1,2 disustitución en anillos aromáticos.

En cuanto al grupo hidrazino, presenta una sola

T A B L A VI



	R, R	P.f. *	Rto. %
LI a	CH_3, CH_3	199-200°C	65
LI b	$\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5$	120-121°C	60
LI c	$-(\text{CH}_2)_4-$	172-174°C	70
LI d	$-(\text{CH}_2)_5-$	164-166°C	40

* Recristalizados de EtOH

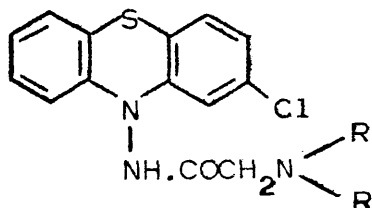
banda de vibración de tensión de enlaces N-H a 3280-3320 cm^{-1} .

Los espectros de RMN de estos compuestos presentaron una señal correspondiente a un protón hidrazínico, intercambiable con D_2O a $\delta = 6,7-6,8$ p.p.m., un singlete correspondiente a los dos protones del grupo metilénico a $\delta = 3,1-3,3$ p.p.m., un multiplete correspondiente a 6 protones aromáticos a $\delta = 6,85-7,60$ p.p.m., la señal del protón aromático del carbono 3 a $\delta = 8,20-8,45$ p.p.m., así como las señales características de los protones de los sustituyentes R, R, del nitrógeno terminal.

Es de hacer notar la imposibilidad de definir la exacta localización de la señal del restante protón hidrazínico, aunque parece encontrarse en la zona aromático al igual que en los compuestos semejantes descritos en el apartado D.

La ciclación de éstos compuestos LI se llevó a cabo por el método citado para rendir los compuestos que figuran en la tabla VII, idénticos (punto de fusión y espectros IR y RMN), a los compuestos Lb ya descritos (Tabla V), aunque ha de advertirse que esta reacción transcurre con mayor rendimiento que la anteriormente descrita, por lo que

T A B L A VII

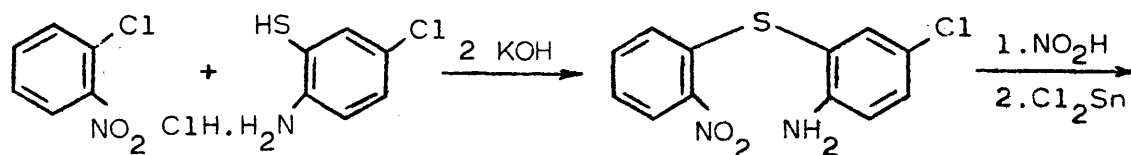


	R, R	P.f.*	Rto. %
L ba	CH_3, CH_3	206-208°C (d)	70
L bb	$\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5$	156-157°C (d)	55
L bc	$-(\text{CH}_2)_4-$	208-209°C (d)	70
L bd	$-(\text{CH}_2)_5-$	214-216°C (d)	60

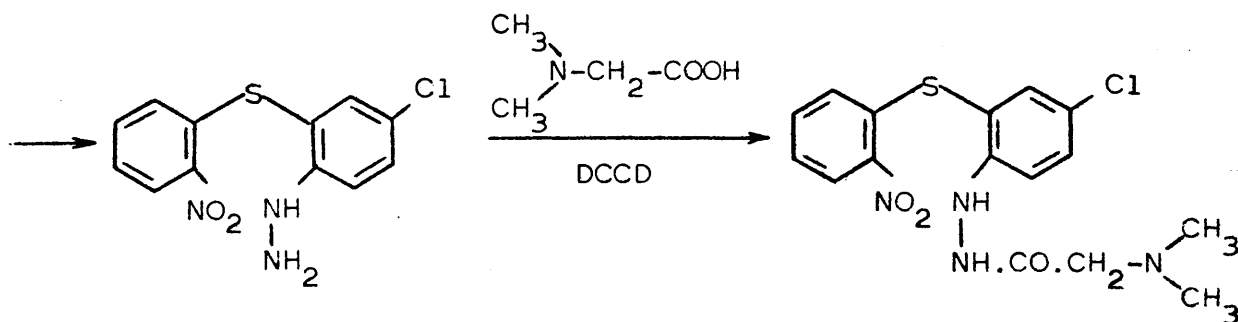
* Recristalizados de acetonitrilo.

debe ser preferida para la obtención de éstos compuestos.

Aunque la existencia de la transposición de Smiles previa a la ciclación, y con ello la corrección de las estructuras asignadas con anterioridad, quedaban plenamente demostradas, se quiso confirmar también por ser el caso de mayor interés, la identidad del producto de ciclación L aa con el obtenido por ciclación del compuesto LVI, preparado mediante la siguiente secuencia de reacciones:



LIV



LV

LVI

El compuesto LVI de p.f. 153-154°C (etanol) fue -
preparado con rendimiento del 60% a partir de la hidrazina
LV, sólido amarillo de p.f. 133-134°C (etanol), la cual fue
preparada a su vez con rendimiento del 40% de la amina LIV,
sólido de color verde de p.f. 145-146°C (etanol), obtenida
(55%) por condensación del hidrocloreuro del 2-amino-5-clo-
ro-bencenotiol (22) con 2-cloro-nitrobenceno, mediante -
reacciones análogas a las descritas con anterioridad.

El espectro IR del compuesto LVI presentó una ban-
da de vibración de tensión del enlace C=O a 1680 cm^{-1} , dos
bandas de vibración de tensión de los enlaces NO_2 a 1340
y 1520 cm^{-1} y las típicas bandas de 1,2,4 trisustitución y
1,2 disustitución en anillos aromáticos. También presentó
dos bandas de vibración de tensión del enlace N-H en el -
agrupamiento hidrazínico a 3200 y 3320 cm^{-1} .

Su espectro de RMN mostró una señal correspondien-
te a un protón hidrazínico intercambiable con D_2O a $\delta = 6,75$
p.p.m., un singlete correspondiente a los dos protones del
grupo metilénico a $\delta = 3,2$ p.p.m., un multiplete correspon-
diente a 6 protones aromáticos a $\delta = 6,85 - 7,70$ p.p.m.,
la señal del protón aromático del carbono 3 a $\delta = 8,25-8,40$
p.p.m., así como un singlete a $\delta = 2,45$ p.p.m. correspon-
diente a los 6 protones de los dos grupos CH_3 .

Aunque no se puede señalar la posición exacta de la señal correspondiente al otro protón hidrazínico, parece encontrarse en la zona de las señales de los protones aromáticos.

Como se esperaba, la ciclación del compuesto LVI condujo con rendimiento del 40% a un compuesto idéntico (p.f. y espectros IR y RMN) al L aa.

G. Síntesis de 2-cloro y 3-cloro-10-(β -dialquilamino-etil)amino-fenotiazinas.

Para la reducción de los compuestos L se utilizaron las siguientes condiciones experimentales, que habían sido seleccionadas previamente (1) como las más convenientes:

1º. Uso de metilal(dimetoximetano)anhidro, recientemente destilado sobre hidruro de litio y aluminio, como disolvente, a pesar de no ser un buen disolvente de los compuestos L.

2º. Empleo de 3-4 moles de hidruro de litio y aluminio por mol de compuesto L a reducir.

3º. Reflujo prolongado (72 horas al menos) de la mezcla de reacción.

En estas condiciones, la reducción fué siempre extensa aunque no total, y tras la destrucción del exceso de hidruro de litio y aluminio por acetata de etilo y la hidrólisis cuidadosa de los complejos de reducción por agua, se obtuvo un extracto que contenía, según mostró la cromatografía en capa fina, 2-cloro-ó 3-cloro-fenotiazina, compuesto L inalterado y compuesto reducido, este último en forma preponderante. En la cromatografía de los productos de reducción de los compuestos Lb se apreciaba además - otra mancha próxima a la del compuesto reducido, que se - revelaba, sometida a vapores de yodo, con el mismo color violeta que la de éste.

El aislamiento de los compuestos reducidos en estado de pureza fué posible en algunos casos por simple recristalización del residuo del extracto de éter de petróleo del producto bruto de reacción.

En otros casos, el residuo del extracto de éter de petróleo del producto de reacción hubo de ser cromatografiado preparativamente en placa de alúmina para separar el compuesto deseado (caso de los compuestos XXXVIII b, -

XXXVIII c y XXXVIII d) del producto secundario que le acompañó siempre en la reducción y que fué identificado (p.f., IR y análisis) como derivado desclorado del compuesto XXXVIII correspondiente. Esta pérdida de cloro debe ser atribuída a la acción del hidruro de litio y aluminio, y constituye un caso no infrecuente en la bibliografía.

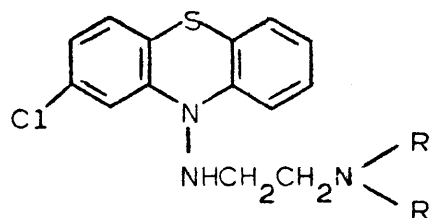
En las tablas VIII y IX figuran los resultados de éstas reducciones. Los compuestos XXXIX b y XXXIX c no pudieron ser obtenidos puros. Todos los intentos de purificación de los aceites (por otra parte no excesivamente impuros) residuos de la evaporación de los extractos de éter de petróleo de los productos brutos de las reacciones respectivas, mediante disolventes o cromatografía preparativa en capa de sílice o alúmina, condujeron progresivamente a productos de degradación fuertemente coloreados, debidos seguramente a la inestabilidad de estos compuestos.

Los espectros IR tanto de los compuestos XXXVIII como de los XXXIX presentaron una débil banda característica de vibración de tensión del enlace N-H a $3280-3300\text{ cm}^{-1}$.

Los espectros de RMN de estos compuestos presentaron una señal correspondiente al protón hidrazínico a $\delta = 4,2-4,5\text{ p.p.m.}$, dos tripletes correspondientes a los 4 pro

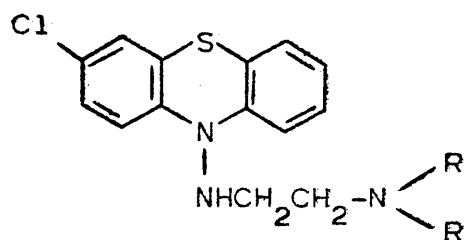
tones de los dos grupos metilénicos, y las señales caracte-
rísticas de los grupos R, R que están sobre el nitrógeno
terminal.

T A B L A VIII



	R, R	P.f. (disolvente)	Rto. %
XXXVIII a	CH_3, CH_3	73,5 - 74°C (EP)	30
XXXVIII b	$\text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5$	Aceite	30
XXXVIII c	$-(\text{CH}_2)_4-$	93 - 95°C (EP)	30
XXXVIII d	$-(\text{CH}_2)_5-$	115 - 117°C (EP)	40

T A B L A IX



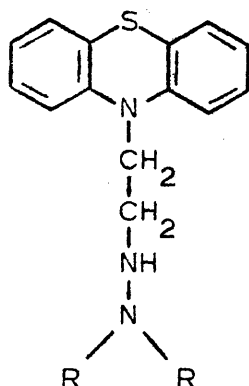
	R, R	P.f. (disolvente)	Rto. %
XXXIX a	CH ₃ , CH ₃	80 - 82°C (EP)	35
XXXIX b	-(CH ₂) ₄ -	—	—
XXXIX c	-(CH ₂) ₅ -	—	—

PARTE TERCERA

P A R T E I I I

SINTESIS DE 10-(β -N,N-DIALQUILHIDRAZINO)ETIL-FENOTIAZINAS

La segunda serie de isósteros de las fenotiazinas antipsicóticas consideradas en ésta Memoria, y cuyo interés farmacológico queda justificado por razones análogas a las expuestas para la serie anterior, fué la constituida por los compuestos de estructura V, en la que el grupo γ -metilénico de la cadena lateral en posición 10 de las fenotiazinas antipsicóticas es sustituido por el grupo -- "isóstero" NH.



V

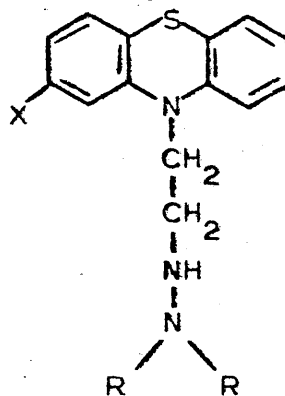
a: R = CH₃

b: R = C₂H₅

c: R,R= -(CH₂)₄-

d: R,R= -(CH₂)₅-

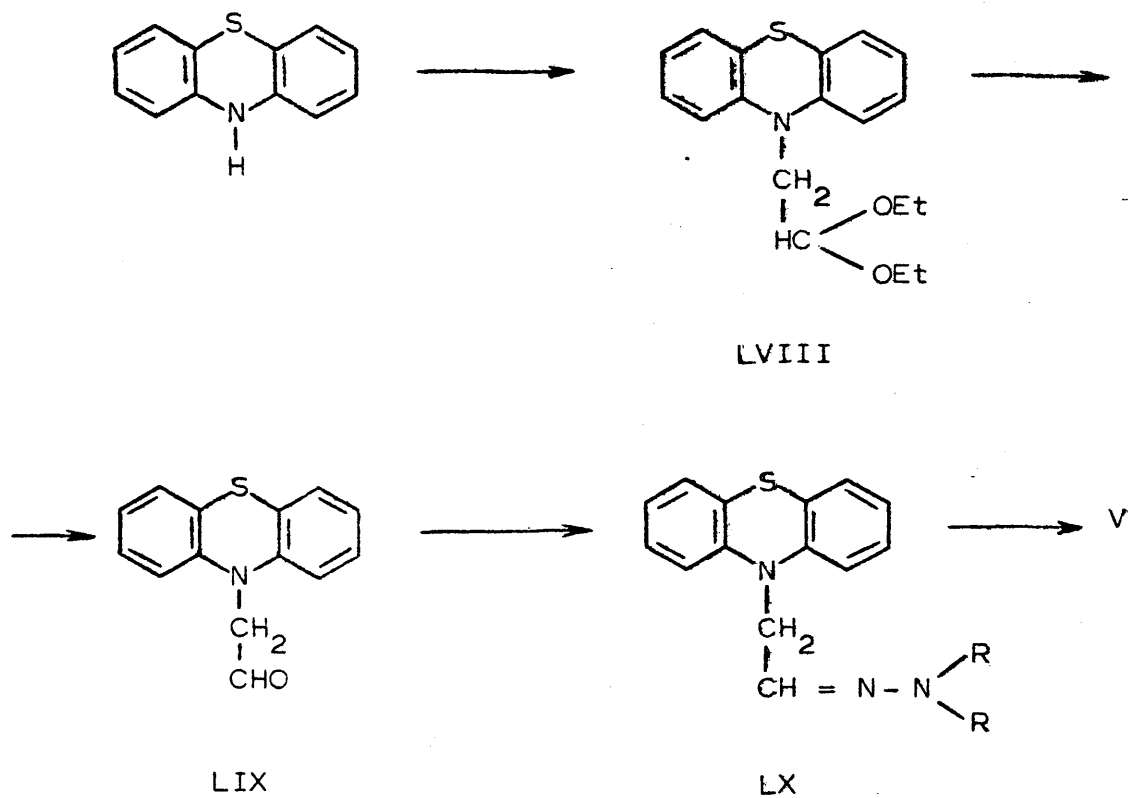
e: R,R= (CH₂)₂-NCH₃-(CH₂)₂



LVII

En esta Memoria, debido a su carácter de estudio inicial, solo se contemplan las posibilidades de síntesis del nuevo isómero de la Promazina (Va) y de los otros - compuestos V que solo difieren de éste en la sustitución R sobre el nitrógeno terminal de la cadena lateral, si bien es de presumir que los métodos encontrados convenientes para la síntesis de estos compuestos sean igualmente adecuados para la preparación de los compuestos LVII en los que X represente sustituyentes como Cl, SCH₃, CF₃, etc. cuya presencia en la posición indicada eleva notablemente la actividad antipsicótica de la Promazina.

La ruta elegida para la síntesis de los compuestos
V fué la siguiente:



- a: $R = CH_3$
b: $R = C_2H_5$
c: $R, R = -(CH_2)_4-$
d: $R, R = -(CH_2)_5-$
e: $R, R = (CH_2)_2-NCH_3-(CH_2)_2$

La búsqueda bibliográfica de los compuestos LVIII y LIX condujo a una patente japonesa (23), inaccesible de momento, cuyo resumen en el Chemical Abstracts describió al dietilacetal LVIII y al dimetilacetal correspondiente, como aceites preparados a partir de fenotiazina, amiduro sódico y el bromo o cloroacetaldehído dialquilacetal respectivo, así como la hidrólisis del dimetilacetal correspondiente al aldehído LIX, sin dar más datos de éste compuesto que su purificación por recristalización de etanol.

La alquilación de la fenotiazina con el dietilacetal del cloroacetaldehído para la obtención de LVIII fué realizada por el método japonés, modificado en el sentido de operar en atmósfera de nitrógeno y mantener 5 horas a reflujo la mezcla de fenotiazina y amiduro sódico en xileno, para conseguir la formación de la sal sódica de la fenotiazina, antes de su reacción con el dietilacetal.* El producto de reacción, una vez eliminados el cloruro sódico producido y el disolvente, fué disuelto en éter de petróleo para se-

* En el método japonés no se utiliza atmósfera de nitrógeno ni se deja tiempo para la formación previa de la fenotiazina sódica.

parar una pequeña cantidad de fenotiazina inalterada y el residuo de la evaporación del disolvente del extracto fué rectificado a presión reducida a través de una pequeña columna para dar, con rendimiento del 81%, después de una pequeña fracción inicial, un aceite espeso de p.eb. 178°C (0,1 mm) que pronto se transformó en un sólido incoloro. Recristalizado de etanol-agua presentó un p.f. de 38-40°C. Sus espectros de IR y RMN, así como sus cifras analíticas, le caracterizaron como el compuesto LVIII deseado.

Su hidrólisis al aldehído LIX se llevó a cabo, en principio, usando el método citado, mediante caléfacción a reflujo con una disolución etanólica acuosa de ácido oxálico. En estas condiciones, la hidrólisis, en la que se produce por reacción secundaria, fenotiazina, no progresa a partir de un cierto tiempo, dando la sensación de producirse un equilibrio entre el aldehído, el acetal y el alcohol, por lo que sólo se obtiene el aldehído con un rendimiento del 50% aproximadamente. Para el aislamiento del aldehído LIX del producto bruto de la hidrólisis, hubo de modificarse profundamente el modo de operar del método citado para llegar finalmente a un sólido incoloro de p.f. 115-117°C (benceno), incristalizable de etanol, cuyos espectros IR y RMN así como sus cifras analíticas le carac-

terizaron como el compuesto LIX deseado.

La formación de las hidrazonas LX se llevó a cabo por calefacción a reflujo durante 24 horas del aldehído LIX y un exceso de la hidrazina correspondiente en etanol. De este modo los compuestos LX a , LX d y LX e fueron obtenidos como aceites no cristalizables, con rendimientos prácticamente cuantitativos, mientras que en la obtención de los compuestos LX b y LX c, que también resultaron ser aceites, tuvo lugar una formación simultánea de fenotiazina, especialmente notable en el caso del primero.

Los espectros de RMN de estos compuestos presentaron un doblete correspondiente a los dos protones metilénicos a $\delta = 4,6-4,7$ p.p.m., un triplete correspondiente al protón metínico a $\delta = 6,5-6,8$ p.p.m., en las N,N-dimetil-, N,N-dietyl- y N,N-tetrametilen-hidrazonas del 10-fenotiazinil-acetaldehído, un multiplete correspondiente a los protones aromáticos a $\delta = 6,9-7,3$ p.p.m., así como las señales características de los sustituyentes R, R del nitrógeno terminal.

En las otras dos hidrazonas es imposible localizar exactamente la señal correspondiente al protón metínico, aunque parece encontrarse en la zona de las señales corres-

pondientes a los protones aromáticos, según muestra la curva integral.

La reducción de las hidrazonas LX se efectuó con rendimientos aceptables ($\approx 70\%$), mediante su reducción con un exceso de hidruro de litio y aluminio utilizando éter anhidro como medio de reacción. Los compuestos V se aislaron como sólidos recristalizables (compuestos Vc y Vd) ó como aceites (restantes compuestos), cuya transformación en sus hidroccloruros respectivos fué intentada mediante neutralización de sus disoluciones etanólicas con ácido clorhídrico acuoso ó etanólico. El compuesto Va rindió un monohidroccloruro y el compuesto Vb fué degradado por el tratamiento ácido sin que pudiera aislarse su hidroccloruro.

Los espectros de RMN de los compuestos V evidenciaron la reducción de las hidrazonas LX, por la conversión de las señales de los dos protones metilénicos y del protón metínico (doblete y triplete), en señales de 4 protones metilénicos (triplete y triplete).

Con estos resultados quedó demostrada la utilidad de la ruta propuesta para la síntesis de los compuestos V, siendo razonable suponer que esta ruta sea también igualmente aplicable a la síntesis de los compuestos LVII cuya realización hubo de ser de momento aplazada.

PARTE CUARTA

(EXPERIMENTAL)

P A R T E I V

(EXPERIMENTAL)

I. SINTESIS DE 2- Y 3-CLORO-10-(β -DIALQUILAMINO) ETIL-
AMINO-FENOTIAZINAS

A. Experimentos previos. Síntesis de 2- y 3-cloro-10-
acetilamino-fenotiazinas.

a. 3-Cloro-10-acetilamino-fenotiazina.

1. 2-Nitro-4-cloro-2'-amino-difenil sulfuro, XLa. (13)

Una disolución agitada de 115,2 g. (0,6 moles) de 2,5-dicloronitrobenceno y 74,8 g. (0,6 moles) de 2-amino-benzenotiol en 2 l. de alcohol isopropílico, a la que se había agregado gradualmente una disolución de 38,6 g. (0,6 moles) de hidróxido potásico (85%) en 80 ml. de eta-

nol (95%), se reflujo durante 3 horas. A la mañana siguiente se filtraron el cloruro sódico y el sólido amarillo cristalizado durante la noche. Este fue liberado de aquél por lavados repetidos con agua y recristalizado de mucho etanol (2 l.). Se obtuvieron 120 g. (72%) del producto de p.f. 125-126°C.

2. 2-Nitro-4-cloro-2'-hidrazino-difenil sulfuro.
XLIa.

Se agregaron lentamente y con agitación 122 g. (0,4 moles) de la amina anterior a 160 ml. de ácido clorhídrico concentrado. A continuación se diluyó la mezcla con 160 ml. de agua y se diazotó entre 0° y 5°C con 32 g. (0,44 moles) de nitrito sódico disueltos en 140 ml. de agua. Se continuó agitando la mezcla una hora más, se enfrió fuertemente a -20°C con una nueva mezcla frigorífica de hielo y sal y se agregó de una vez con fuerte agitación una disolución, previamente enfriada con mezcla frigorífica, de 200 g. - (0,88 moles) de cloruro estannoso dihidrato en 280 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se abandonó durante la noche. Se filtró el precipitado formado y se agregó sobre un

exceso de una disolución agitada de hidróxido sódico al 20% que contenía 100 ml. de benceno. Se continuó agitando dos horas, se filtró y el sólido obtenido se lavó bien con agua y se recrystalizó de benceno. Se obtuvieron así 42,5 g. (35%) de un sólido de color amarillo anaranjado de p.f. 129,5-130°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{10}ClN_3O_2S$: C: 48,74 H: 3,38 N: 14,21

Encontrado : 48,69 3,63 14,00

IR : 3340, 3300 (-NH-NH₂); 1520, 1340 (NO₂); 880, 820, 750.

RMN (CDCl₃): 3,2-3,7 (2H, intercambiables con D₂O, NH₂); 6,7-7,6 (6H, aromáticos); 8,25-8,35 (1H, aromático).

3. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β-acetil)hidrazino-difenil sulfuro XLII a.

A una disolución de 6,6 g. (0,0225 moles) de la hidrazina anterior en 40 ml. de tetrahidrofurano anhidro, enfriada con hielo, se agregaron con agitación 2,3 ml. -

(0,0225 moles) de anhídrido acético. Se abandonó durante la noche y se evaporó la disolución a sequedad. Se obtuvieron 7,3 g. (96%) de un sólido amarillo de p.f. 170-174°C que se mostró puro en cromatografía en capa fina. Una muestra recristalizada de etanol fundió a 172-174°C.

Análisis (%)

Calculado para $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S$:	C: 49,79	H: 3,55	N: 12,44
Encontrado	49,69	3,38	12,14

IR : 3320, 3290 (NH-NH); 1660 (C=O); 1520, 1340 (NO₂);
880, 820, 750.

RMN (CDCl₃): 2,15 (sing. 3H, CH₃); 6,7 (1H, intercambiable con D₂O, NH); 6,8-7,7 (6H, aromáticos); 8,25-8,35 (1H, aromático).

4. 3-Cloro-10-acetilamino-fenotiazina. XLIII a.

Se calentó a reflujo durante 15 minutos una disolución de 6,72 g. (0,02 moles) del derivado acetilado XLII a en 60 ml. de dimetil formamida que contenía 3 g. (0,02 moles) de carbonato potásico anhidro (95%). Se filtraron las sales de la mezcla de reacción fría y el filtrado se

evaporó a sequedad a presión reducida de bomba. El residuo se trató con agua y éter y se filtró el sólido insoluble que fué lavado con acetona. Se obtuvieron 4,1 g. (71%) de producto prácticamente puro que se puede cristalizar de mucha acetona y presenta p.f. 228-229°C (d).

Análisis (%)

Calculado para $C_{14}H_{11}ClN_2OS$: C: 57,85 H: 3,78 N: 9,64

Encontrado : 58,04 4,05 9,34

IR : 3200 (NH); 1670 (C=O); 870, 820, 740.

RMN (DMSO): 2,15 (sing. 3H, CH_3); 6,8-7,3 (7H, aromáticos); 10,7 (1H, intercambiable con D_2O , NH).

b. 2-Cloro-10-acetilamino-fenotiazina

1. 2-Nitro-5-cloro-2'-amino-difenil sulfuro, XL b.
(15).

Una disolución agitada de 86,4 g. (0,45 moles) de 2,4-dicloro-nitrobenceno y 56,3 g. (0,45 moles) de 2-aminobencenotiol en 1,5 litros de isopropanol, a la que se había

añadido una disolución de 29,7 g. (0,45 moles) de hidróxido potásico (85%) en 60 ml. de etanol, se refluyó durante 5 horas. A la mañana siguiente, se filtraron el cloruro sódico y el sólido amarillo anaranjado cristalizado durante la noche. Este fué liberado de aquél por repetidos lavados con agua. Se obtuvieron 91,1 g. (73%) de sólido anaranjado de p.f. 131-133°C. Una muestra cristalizada de etanol fundió a 135-136°C.

2. 2-Nitro-5-cloro-2'-hidrazino-difenilsulfuro,
XLI b.

Se agregaron gradualmente y con fuerte agitación 70 g. (0,25 moles) de la amina XL b pulverizada sobre 350 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se continuó la agitación 2 horas. Se diazotó la suspensión del clorhidrato de la amina resultante entre 0°C y 5°C con una disolución de 22,75 g. (0,275 moles) de nitrito sódico en 100 ml. de agua y se continuó la agitación durante 1 hora. Se enfrió la sal de diazonio a -15°C con mezcla frigorífica y se agregó de una vez con fuerte agitación una disolución también enfriada a -15°C de 125 g. (0,55 moles) de cloruro estannoso dihidratado en 87,5 ml. de ácido clorhídrico con

centrado. Se abandonó la mezcla durante la noche y se fil
tró la masa pastosa resultante, diluyéndola con agua si -
fuera preciso para facilitar la filtración. El sólido ob-
tenido se lavó con poca agua y se agregó gradualmente con
agitación a un exceso de disolución acuosa de hidróxido só
dico al 20%, continuándose la agitación durante 2 horas.
Se filtró la hidrazina liberada, se lavó con agua, se secó
a presión reducida sobre cloruro cálcico y se recrystalizó
de benceno. Se obtuvieron 45 g. (65%) de un sólido amari-
llo de p.f. 133-135°C, que se recrystalizaron de etanol
para dar 40 g. del producto de p.f. 139-140°C.

Análisis (%)

Calculado para $C_{12}H_{10}ClN_3O_2S$:	C: 48,74	H: 3,38	N: 14,21
Encontrado	49,00	3,32	14,18

IR : 3340, 3300 (NH-NH₂); 1500, 1340 (NO₂); 860, 830, 755.

RMN (CDCl₃) : 3,0-3,6 (2H, intercambiables con D₂O, NH₂);
6,8-7,7 (6H, aromáticos); 8,20-8,35 (1H,
aromático).

3. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -acetil)hidrazino-difenil
sulfuro, XLII b.

A una disolución de 8,8 g. (0,03 moles) de la hidra^zina XLI b en 36 ml. de tetrahidrofurano anhidro, enfriada con hielo, se añadieron con agitación 3 ml. (0,03 moles) de anhídrido acético. Se abandonó durante la noche y se evaporó la disolución a sequedad a presión reducida, el residuo se trató con un poco de éter sulfúrico y se filtró el sólido amarillo obtenido (8,5 g, 84%) de p.f. 175-177°C. Una muestra cristalizada de etanol fundió a 177-178°C.

Análisis (%)

Calculado para $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S$: C: 49,79 H: 3,55 N: 12,44

Encontrado : 49,57 3,49 12,22

IR : 3340, 3250 (NH-NH); 1660 (C=O); 1510, 1340 (NO₂);

860, 830, 760.

RMN (CDCl₃) : 2,15 (sing. 3H, CH₃); 6,7 (1H, intercambia-
ble con D₂O, NH); 6,8-7,7 (6H, aromáticos);
8,25-8,40 (1H, aromático).

4. 2-Cloro-1O-acetilamino-fenotiazina, XLIII b.

Se disolvieron 1,0 g. (0,003 moles) del derivado acetilado XLII b, en 9 ml. de dimetilformamida y se agregaron 0,42 g. (0,003 moles) de carbonato potásico anhidro. La mezcla se calentó a ebullición con agitación durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre un exceso de agua. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con éter sulfúrico, y se recrystalizó de acetonitrilo. Se obtuvieron 0,2 g. (25%) de un sólido incoloro de p.f. 225-227°C. (d.).

Análisis (%)

Calculado para $C_{14}H_{11}ClN_2OS$:	C: 57,84	H: 3,85	N: 9,61
Encontrado :	57,85	3,78	9,64

IR : 3200 (NH); 1680 (C=O); 855, 810, 755.

RMN (DMSO) : 2,15 (sing. 3H, CH_3); 6,8-7,4 (7H, aromáticos); 10,65 (1H, intercambiable con D_2O , NH).

B. Reacción del 2-nitro-4-cloro-2'-(β -cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuro con aminas secundarias.

a. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuro, XLIV.

A una disolución enfriada a 0°C de 5,88 g. (0,02 moles) de la hidrazina XLI a en 40 ml. de tetrahidrofurano anhidro que contenían 2,12 g. (0,02 moles de carbonato sódico anhidro, se agregaron lentamente y con agitación - 2,26 g. (1,6 ml., 0,02 moles) de cloruro de cloroacetilo. Una vez terminada la adición, se prosiguió la agitación sin enfriamiento exterior durante dos horas. Se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 5,8 g. (78%) de un sólido amarillo prácticamente puro según C.C.F., de p.f. 175-177°C que es recristalizable de una gran cantidad de tolueno.

Análisis (%)

Calculado para $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_3S$:	C: 45,16	H: 2,95	N: 11,29
Encontrado :	45,25	3,00	11,02

IR : 3300 (NH-NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO₂); 880,
800, 750.

b. Reacción de XLIV con aminas secundarias.

Se suspendieron 1,85 g. (0,005 moles) en 30 ml. de benceno anhidro, se añadieron 1,25 ml. (0,0125 moles) de piperidina y se calentó 3 horas a reflujo. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró el clorhidrato de piperidina precipitado (0,051 g.), el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se cromatografió preparativamente en placas de gel de sílice usando como eluyente una mezcla (1/2) de acetato de etilo/éter de petróleo. Se separaron seis bandas, de las cuales sólo dos eran importantes. De la superior de ellas, por extracción con acetato de etilo, se aislaron 0,7 g. de un sólido amarillo (XLVI), que cristalizado de etanol presentó un p.f. 205 - 206°C. La otra banda importante de menor Rf. contenía 0,6 g. de un sólido amarillo de p.f. 172-174°C (EtOH) y mostró un espectro IR idéntico al del compuesto XLII a.

Análisis de XLVI (%):

Calculado para $C_{24}H_{14}ClN_2O_4S$: C: 54,44 H: 2,64 N: 5,29

Encontrado : 54,24 2,74 5,17

C. Hidrólisis de 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(α, β -bis-dialquil-aminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros.

a. Hidrólisis de 2-nitro-4-cloro-2'-(α, β -bis-dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros.

1. 2-Nitro-4-cloro-2'-(α, β -bis-cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuros. XLVII a.

Se agregaron 8 ml. (0,0525 moles) de cloruro de cloroacetilo a una suspensión agitada de 14,75 g. (0,05 moles) de la hidrazina XLI a en 100 ml. de benceno anhidro. Se calentó de 2 a 3 horas a ebullición hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se dejó enfriar bajo agitación a temperatura ambiente y el sólido cristalizado se filtró y se lavó con un poco de benceno. El sólido de color amarillo pálido obtenido pesó 18,4 g. (82%), se

mostró cromatográficamente puro y tuvo p.f. 146-148°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_4S$: C: 42,82 H: 2,67 N: 9,36

Encontrado : 42,70 2,72 9,51

IR : 3280 (NH); 1740 (C=O); 1520, 1340 (NO₂); 880, 830, 760.

2. 2-Nitro-4-cloro-2'-(α , β -bis-dialquilamino-acet-
til)hidrazino-difenil sulfuros. XLVIII a.

i. 2-Nitro-4-cloro-2'-(α , β -bis-dimetilaminoace-
til)hidrazino-difenil sulfuro XLVIII aa.

Se agregaron 6 g. (0,0133 moles) del derivado di-
cloroacetilado XLVII a, a una disolución de 0,08 moles de
dimetilamina en 30 ml. de benceno y se abandonó la mezcla
durante la noche. Por filtración se separaron 3,2 g. de
un compuesto soluble en agua (primordialmente clorhidrato
de dimetilamina). El filtrado bencénico evaporado a seque-
dad rindió 5,7 g. de un aceite, de los que 4,9 g. se solu-

bilizaron en éter. El aceite residual de la evaporación - del éter no pudo ser cristalizado, aunque cromatográficamente demostró ser bastante puro. Rendimiento 80%.

ii. 2-Nitro-4-cloro-2'-(α,β -bis-piperidinoacetil) hidrazino-difenil sulfuro. XLVIII ab.

Se agregaron 12 ml. de piperidina (0,12 moles) a una suspensión de 13,54 g. (0,03 moles) del compuesto - XLVII a en 75 ml. de benceno anhidro y se calentó a reflujo una hora. Se dejó enfriar y se filtró el precipitado - formado (18 g.). Se lavó con agua el sólido filtrado para eliminar el clorhidrato de piperidina, y así se obtuvieron 10,8 g. de un sólido amarillo de p.f. 137°C. Las aguas madres bencénicas rindieron por concentración 3,6 g. más del compuesto con igual p.f. Rendimiento (88%).

Análisis (%)

Calculado para $C_{26}H_{32}ClN_5O_4S$: C: 57,19 H: 5,86 N: 12,83

Encontrado : 56,98 5,63 13,02

IR : 3280 (NH); 1700 (C=O); 1520, 1340 (NO₂); 890, 830, 770.

- iii. 2-Nitro-4-cloro-2'-(α , β -bis-N-metil-piperazinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLVIIIac.

Se agregaron 5 g. (0,05 moles) de N-metilpiperazina a una suspensión de 4,48 g. (0,01 mol) del derivado dicloroacetilado XLVII a en 25 ml. de benceno y se calentó a reflujo 1 hora. Después de enfriada la mezcla de reacción, se filtró el clorhidrato de N-metilpiperazina (2,6 g.) y se evaporó el filtrado a sequedad. De los 6,4 g. del residuo, 5,7 g. se solubilizaron en éter. El aceite residual de la evaporación de la disolución etérea no pudo ser cristalizado aunque su pureza cromatográfica era buena. Rendimiento (90%).

3. Hidrólisis de los compuestos XLVIII a.

- i. Hidrólisis de XLVIII aa. 3-Cloro-10-dimetil-aminoacetilamino-fenotiazina. Laa.

El producto impuro XLVIII aa (4,9 g., 0,01 mol) se disolvió en 40 ml. de etanol, se agregaron 20 ml. (0,02 moles) de una disolución acuosa de hidróxido sódico N y se calentó a reflujo 8 horas. Se eliminó el etanol a presión

reducida y el residuo se trató con agua y éter, quedando un sólido insoluble en ambos disolventes que fué filtrado (0,4 g.). Del extracto etéreo por evaporación a sequedad se obtuvieron 0,2 g. más del mismo compuesto. El producto reunido, recristalizado de acetonitrilo, dió un p.f. 182-184°C (d). Rendimiento (18%) y mostró ser idéntico al compuesto Laa descrito posteriormente (apartado E).

ii. Hidrólisis de XLVIII ab. 3-Cloro-10-piperidinoacetilamino-fenotiazina. L ad.

A una suspensión de 14,2 g. (0,026 moles) de XLVIII ab en 100 ml. de etanol se agregaron 52 ml. (0,052 moles) de una disolución acuosa N de hidróxido potásico y la disolución resultante se calentó a reflujo 8 horas. Se abandonó durante la noche, se filtró el sólido cristalizado y se lavó con etanol. Se obtuvieron 2,3 g. de un sólido incoloro de p.f. 195°C (d). De las aguas madres, por evaporación a sequedad y tratamiento del residuo con agua y éter, evaporación del extracto etéreo y recristalización de etanol del residuo de este extracto se obtuvieron 0,7 g. adicionales del producto, de igual punto de fusión. El producto -

reunido recristalizado de acetonitrilo dió un p.f. 196 - 198°C (d). Rendimiento 31% y mostró ser idéntico al com puesto L ad descrito posteriormente (apartado E).

iii. Hidrólisis de XLVIII ac. 3-Cloro-10-N-metilpiperazino-acetilamino-fenotiazina.
L ac.

El producto impuro XLVIII ac (5,7 g, 0,01 mol) se disolvió en 40 ml. de etanol, se agregaron 20 ml. de una disolución acuosa de hidróxido sódico N y se calentó a reflujo 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo fué tratado con agua y éter quedando un sólido insoluble en ambos disolventes (0,65 g.), que fué cristalizado de etanol (10 ml), para rendir un producto incoloro (0,5 g., 13%) de p.f. 193-195°C. (d).

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{21}ClN_4OS$:	C: 61,20	H: 5,63	N: 15,03
Encontrado :	61,07	5,48	14,86

IR: 3180 (NH); 1690 (C=O); 860, 820, 750.

RMN (CDCl_3) : 2,4-2,6 (4H, H-3 y H-5 piperazina); 2,75 (sing. 3H, CH_3); 2,95-3,15 (4H, H-2 y H-6 piperazina); 3,4 (sing. 2H, CH_2); 6,5-7,3 (7H, aromáticos); 9,0-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , NH).

b. Hidrólisis de 2-nitro-5-cloro-2'-(α , β -bis-dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros.

1. 2-Nitro-5-cloro-2'-(α , β -bis-cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuro XLVII b.

Se añadieron 4 ml. (0,05 moles) de cloruro de cloroacetilo a una suspensión de 7,4 g. (0,025 moles) de la hidrazina XLI b en 50 ml. de benceno anhidro y se calentó a reflujo durante 3 horas (cese del desprendimiento de cloruro de hidrógeno). Se abandonó hasta cristalización. Se filtró el sólido obtenido 8,63 g. (77%) que se mostró cromatográficamente puro y de p.f. 133-135°C. La muestra analítica se recrystalizó de benceno y presentó p.f. 133-135°C.

Análisis (%)

Calculado para $C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_4S$: C: 42,85 H: 2,67 N: 9,37

Encontrado : 43,11 2,74 9,34

IR : 3260 (NH); 1730, 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO₂), 860
830, 755.

2. 2-Nitro-5-cloro-2'-(α , β -bis-dialquilaminoac-
cetil)hidrazino-difenil sulfuros. XLVIII b.

i. 2-Nitro-5-cloro-2'-(α , β -bis-dialquilamino-
acetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLVIII ba.

A una disolución de dimetilamina en benceno que contenía en 3 ml. de este disolvente 0,02 moles de aquélla, se agregaron 1,12g.(0,0025 moles) del derivado dicloroacetilado anterior y se abandonó durante la noche. Se filtró el hidrocloruro de dimetilamina producido y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 0,83 g. de un sólido vítreo amarillo que no pudo ser recristalizado a pesar de aparecer como prácticamente puro en C.C.F. El

rendimiento fué del 72%.

Análisis (%)

Calculado para $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S$: C: 51,55 H: 15,03 N: 5,15

Encontrado : 51,39 14,89 5,07

IR : 3300 (NH); 1700 (C=O); 1520, 1340 (NO_2); 865, 840,
755.

ii. 2-Nitro-5-cloro-2'-(α, β -bis-piperidinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLVIII bb.

Se añadieron 6 ml. (0,06 moles) de piperidina a una suspensión de 6,7 g. (0,015 moles) del derivado dicloroacetilado XLVII b en 37 ml. de benceno y se calentó una hora a ebullición. Se abandonó durante la noche, se filtró y el sólido separado se lavó abundantemente con agua para obtener 4,62 g. de un sólido amarillo de p.f. 106-110°C. Por concentración del filtrado bencénico se obtuvieron 2,83 g. adicionales. Total obtenido 7,45 g. (90%). La muestra analítica recristalizada de benceno tuvo p.f. 108-110°C.

Análisis (%)

Calculado para $C_{26}H_{32}ClN_5O_4S$: C: 57,20 H: 5,86 N: 12,83

Encontrado : 57,47 5,82 12,54

IR : 3300 (NH); 1700 (C=O); 1520, 1340 (NO₂); 860, 830,
755.

iii. 2-Nitro-5-cloro-2'-(α , β -bis-N-metil-piperazinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro.

XLVIII bc.

A una suspensión de 2,24 g. (0,005 moles) del derivado dicloroacetilado en 10 ml. de benceno se agregaron 2 g. (0,02 moles) de N-metilpiperazina lo que dió lugar a una reacción exotérmica con disolución del sólido disperso y aparición de un nuevo precipitado. Se abandonó durante la noche la mezcla de reacción. Se filtró el sólido separado, y se lavó con agua. Así se obtuvieron 1,35 g. de un sólido amarillo cromatográficamente puro. El filtrado bencénico fué evaporado a sequedad y tratado con éter sulfúrico con lo que se obtuvo 1 g. más del mismo compuesto insoluble en éter. El sólido reunido (2,35 g.,

90%) se recristalizó de benceno y presentó p.f. 151-151,5 °C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{26}H_{34}ClN_7O_4SCl$:	C: 54,21	H: 5,90	N: 17,03
Encontrado :	54,12	5,83	16,74

IR : 3280 (NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO₂); 860, 830, 750.

3. Hidrólisis de XLVIII bb.

Con cantidad equimolar de hidróxido sódico.

Se suspendieron 4,36 g. (0,008 moles) de XLVIII bb en 80 ml. de etanol y se añadieron 8 ml. de una disolución N de hidróxido sódico obteniéndose una disolución anaranjada que fué calentada a ebullición bajo corriente de nitrógeno durante 8 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo fué tratado con agua y éter. El residuo (3,3 g.) del extracto etéreo fué disuelto en acetato de etilo y cromatografiado en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla (2/1) de acetato de etilo y éter de petróleo. La única fracción importante (1,3 g.)

fué recristalizada de etanol para rendir 0,6 g. (25%) de un sólido amarillo de p.f. 142-143°C idéntico al compuesto XLIX bd que se describirá posteriormente en el apartado D.

Con cantidad bimolar de hidróxido sódico.

Se procedió exactamente igual que en el caso anterior, con la única diferencia de utilizar 16 ml. de la disolución de hidróxido sódico. La única fracción importante (0,8 g.) de un sólido color salmón, fué recristalizada de etanol para dar 0,4 g. de un compuesto casi incoloro de p.f. 214-216°C (d), idéntico al compuesto L bd - descrito posteriormente en el apartado E. El rendimiento fué del 14%.

D. Síntesis de 2-nitro- α X-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros. (α = 4 ó 5; X= Cl ó H). XLIX.

a. Hidrocloruros de los ácidos dialquilamino - acéticos.

1. Procedimiento general (19)

Se neutralizó una disolución calentada a 40°C - 50°C de 0,06 moles de ácido monocloroacético en 40 ml. de agua con 0,03 moles de carbonato bórico. Se enfrió la disolución y se añadieron 0,066 moles de la amina secundaria correspondiente, (en el caso de la dimetilamina se emplearon 0,09 moles). Se abandonó 24 horas a temperatura ambiente y se calentó finalmente a baño maría 2-3 horas. Se alcalinizó con 0,03 moles de hidróxido bórico y la disolución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida para - eliminar el exceso de amina. El residuo se disolvió en - agua y la disolución clara (filtrado en caso necesario) se trató en caliente y con agitación con 30 ml. de una disolución acuosa, 4N de ácido sulfúrico, continuándose la agitación durante una hora. Se filtró a la trompa en Büchner a través de papel Albet 238. Se lavó bien con agua el precipitado de sulfato bórico y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó del disolvente apropiado. Procediendo de la manera descrita - se prepararon los siguientes compuestos:

el hidrocloreuro del ácido dimetilaminoacético de p.f. 186-189°C. (etanol). Rendimiento 45%.

el hidrocloreuro del ácido dietilaminoacético de p.f. 120-123°C. (etanol). Rendimiento 40%.

el hidrocioruro del ácido pirrolidinoacético de p.f. 182-186°C. (isopropanol). Rendimiento 45%.

el hidrocioruro del ácido piperidinoacético de p.f. 215-219°C. (isopropanol-acetona). Rendimiento 45%.

2. Acido N-metilpiperazinoacético y sus mono y di-hidrocioruros.

i. N-metil-piperazinoacetato de etilo (20).

Se refluyeron 40 g. (0,4 moles) de N-metilpiperazina con 39,2 g. (0,32 moles) de cloroacetato de etilo y 67,2 g. de bicarbonato sódico en 240 ml. de etanol absoluto durante 16 horas bajo condiciones anhidras. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado fué concentrado y destilado a presión reducida para rendir 40,5 g. (75%) de un líquido incoloro de p.eb. 113-115° a 12 mm. de Hg,

$$n_D^{25} = 1,4597.$$

ii. Acido N-metilpiperazinoacético (20)

Se calentaron a reflujo 9,3 g. (0,05 moles) del ester anterior con 7,3 g. (0,025 moles) de hidróxido bári-

co en 240 ml. de agua durante 7 horas. La disolución filtrada, extraída con éter para eliminar el ester no hidrolizado, fué tratada en caliente y con agitación con 12,5 ml. de una disolución acuosa 4N de ácido sulfúrico. Se filtró el sulfato bórico precipitado y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo fué -
recristalizado de una mezcla de isopropanol y acetona para dar 8 g. (90%) del ácido de p.f. 156-158°C.

Su monohidrocloruro se obtuvo por tratamiento de la disolución acuosa del ácido con la cantidad teórica de ácido clorhídrico valorado y evaporación a sequedad, y -
tuvo p.f. 203-207°C.

El dihidrocloruro, por tratamiento del ácido con exceso de ácido clorhídrico y evaporación a sequedad y -
tuvo p.f. 230-235°C.

b. Procedimiento general de β -dialquilaminoacetilación.

A una disolución de 0,02 moles de la hidrazina -
correspondiente disuelta en una mezcla de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y acetonitrilo anhidros, se agre-

garon con agitación 0,02 moles del hidrocioruro del ácido dialquilaminoacético correspondiente, a continuación 4,2 g. (0,02 moles) de dicitlohexilcarbodiimida, y se agitó la mezcla con exclusión de humedad, durante 24 horas, aunque la reacción quedó prácticamente terminada a las cinco horas. Se filtró el sólido precipitado, que consistía en una mezcla de dicitlohexilurea y el hidrocioruro del compuesto deseado, y se lavó con un poco de la mezcla disolvente. La separación de los compuestos de la mezcla, se efectuó mediante agua a ebullición en la que es soluble el hidrocioruro del compuesto deseado y prácticamente insoluble la dicitlohexilurea. La disolución acuosa del hidrocioruro se enfrió y se trató con agitación, con un ligero exceso de una disolución 2N de hidróxido sódico. La base amarilla precipitada, se filtró, se lavó con agua y se recristalizó del disolvente apropiado. Sin embargo, la reacción con el hidrocioruro del ácido dietilamino acético no transcurrió de forma totalmente análoga a la observada con los restantes ácidos. En este caso el producto insoluble en el medio de reacción, estuvo constituido únicamente por la dicitlohexilurea en cantidad prácticamente teórica y los hidrocioruros de los compuestos XLIX en cuestión, fueron solubles en el medio de reacción, por

lo que hubieron de ser extraídos del residuo de la evaporación del disolvente, con agua a ebullición, lo que dió lugar a dificultades en su aislamiento, que se reflejaron en los rendimientos obtenidos.

Procediendo de este modo, se obtuvieron los siguientes compuestos:

1. 2-Nitro-2'-(β -dialquilamino acetil)hidrazino
difenil sulfuros XXXI.

i. 2-Nitro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidrazino-
difenil sulfuro. XXXI a.

Sólido amarillo de p.f. 160-162°C (EtOH). Rendimiento 54%.

ii. 2-Nitro-2'-(β -pirrolidinoacetil)hidrazino-di-
fenil sulfuro. XXXI b.

Sólido amarillo de p.f. 155-156°C (EtOH). Rendimiento 70%.

iii. 2-Nitro-2'-(β -piperidinoacetil)hidrazino-di-
fenil sulfuro. XXXI c.

Sólido amarillo de p.f. 160-161°C (EtOH). Rendimiento 85%.

2. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)
hidrazino-difenil sulfuros. XLIX a.

i. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidra-
zino-difenil sulfuro. XLIX aa.

Sólido amarillo de p.f. 131-133°C (EtOH). Rendi-
miento 55%.

Análisis (%)

Calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$: C: 50,47 H: 4,46 N: 14,72

Encontrado : 50,39 4,46 14,48

IR : 3390, 3340 (NH-NH); 1700 (C=O); 1520, 1340 (NO_2);
890, 820, 765.

RMN ($CDCl_3$) : 2,4 (sing. 6H, CH_3); 3,1 (sing. 2H, CH_2);
6,75 (1H, intercambiable con D_2O , N-H);
6,85-7,70 (6H aromáticos); 8,25-8,40
(1H, aromático).

ii. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hi-
drazino-difenil sulfuro. XLIX ab.

Sólido amarillo de p.f. 102-104°C (EtOH). Rendi-
miento 35%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O_3S$: C: 52,87 H: 5,14 N: 13,71

Encontrado : 52,59 5,06 13,49

IR : 3360, 3320 (NH-NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO_2);
890, 830, 760.

RMN ($CDCl_3$): 0,9 - 1,3 (trip. 6H, CH_3); 2,4-2,9 (cuad.
4H, CH_2); 3,2 (sing. 2H, CH_2); 6,75 (1H, -
intercambiable con D_2O , N-H); 6,8-7,7 (6H,
aromáticos); 8,25-8,40 (1H, aromático).

iii. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -pirrolidinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLIX ac.

Sólido amarillo de p.f. 139-140°C. (EtOH). Rendimiento 70%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_3S$: C: 53,14 H: 4,67 N: 13,77

Encontrado : 52,88 4,84 13,57

IR : 3340 (NH-NH); 1670 (C=O); 1520, 1335 (NO_2); 885,
825, 760.

RMN (CDCl_3) : 1,6-2,1 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 2,5-2,9 (4H, H-2 y H-5 pirrolidina); 3,3 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,65 (6H, aromáticos); 8,25-8,40 (1H aromático).

iiii. 2-Nitro-4-cloro-2'-(β -piperidinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLIX ad.

Sólido amarillo de p.f. 164-165°C (EtOH). Rendimiento 60%.

Análisis (%):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$:	C: 54,23	H: 4,99	N: 13,32
Encontrado:	53,97	5,15	13,09

IR : 3340 (NH-NH); 1670 (C=O); 1520, 1335 (NO_2); 885, 825 760.

RMN (CDCl_3): 1,3-1,9 (6H, H-3, H-4 piperidina); 2,3-2,7 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 3,1 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,70 (6H, aromáticos); 8,25-8,40 (1H, aromático).

3. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros. XLIX_b.

i. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLIX ba.

Sólido amarillo de p.f. 161-163°C. (EtOH). Rendimiento 70%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$: C: 50,47 H: 4,46 N: 14,72

Encontrado : 50,19 4,41 14,54

IR : 3360 (NH-NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO_2); 860, 835, 755.

RMN ($CDCl_3$): 2,45 (sing. 6H, CH_3); 3,1 (sing. 2H, CH_2); 6,75 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,85-7,70 (6H, aromáticos); 8,20-8,35 (1H, aromático).

ii. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -dietilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLIX bb.

Sólido amarillo de P.f. 107-109°C (EtOH). Rendimiento 25%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O_3S$: C: 52,87 H: 5,14 N: 13,71

Encontrado : 52,83 5,08 13,57

IR : 3330 (NH-NH); 1690 (C=O); 1510, 1340 (NO_2); 860,
845, 755.

RMN ($CDCl_3$): 0'95-1'20 (trip. 6H, CH_3); 2'45-2'85 (cuad.
4H, CH_2); 3,2 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, in-
tercambiable con D_2O , NH); 6,85-7,70 (6H,
aromáticos); 8,15-8,30 (1H, aromático).

iii. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -pirrolidinoacetil)hi-
drazino-difenil sulfuro. XLIX bc.

Sólido amarillo de p.f. 131-132°C (EtOH). Rendi-
miento 50%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_3S$: C: 53,14 H: 4,67 N: 13,77

Encontrado : 53,04 4,67 13,51

IR : 3340, 3250 (NH-NH); 1660 (C=O); 1510, 1330 (NO_2);
865, 835, 760.

RMN (CDCl_3): 1,7-2,0 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 2,5-2,9 (4H, H-2 y H-5 pirrolidina); 3,3 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,85-7,70 (6H, aromáticos); 8,15-8,30 (1H, aromático).

iiii. 2-Nitro-5-cloro-2'-(β -piperidinoacetil)hidrazino-difenil sulfuro. XLIX bd.

Sólido amarillo de p.f. 142-143°C (EtOH). Rendimiento 70%.

Análisis (%):

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: C: 54,23 H: 4,99 N: 13,32
Encontrado : 53,94 5,00 12,90

IR : 3350, 3270 (NH-NH); 1660 (C=O); 1510, 1335 (NO_2);
865, 830, 760.

RMN (CDCl_3) : 1'2-1'8 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidina);
2'5-2'9 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 3,3 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,85-7,70 (6H, aromáticos); 8,20-8,35 (1H, aromático).

E. Síntesis de 2-cloro y 3-cloro-10-dialquilaminoacetil-
amino-fenotiazinas (L), por ciclación de los compues-
tos XLIX.

a. Procedimiento general

A una disolución de 0,05 moles del compuesto XLIX en 100 ml. de dimetilformamida anhidra se agregaron 0,05 moles de carbonato potásico anhidro y se calentó a reflujo con fuerte agitación durante 10 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con agua. El sólido precipitado se lavó con agua, se secó y se recristalizó del disolvente apropiado. Mientras los compuestos L a brutos apenas eran coloreados, los L b brutos - eran muy oscuros y para eliminar su color fué necesario recristalizarlos de metiletilcetona, el cual no es un disolvente de recristalización muy apropiado, ya que dá lugar a fuertes pérdidas por solubilidad en el proceso. De este modo se obtuvieron los siguientes compuestos:

b. 2-Cloro-10-dialquilamino-acetilamino-fenotia-
zinas. L b.

i. 2-Cloro-10-dimetilaminoacetilamino-fenotiazina. L ba.

Sólido incoloro de p.f. 206-208°C (d) (Metiletilcetona). Rendimiento 45%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3OS$: C: 57,57 H: 4,79 N: 12,59

Encontrado : 57,38 4,67 12,45

IR : 3180 (NH); 1685 (C=O); 860, 810, 760.

RMN ($CDCl_3$): 2,65 (sing. 6H, CH_3); 3,35 (sing. 2H, CH_2);
6,7-7,4 (7H, aromáticos); 9-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , N-H).

ii. 2-Cloro-10-dietilaminoacetilamino-fenotiazina. L bb.

Sólido incoloro de p.f. 156-157°C (d) (Metiletilcetona). Rendimiento 30%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3OS$: C: 59,76 H: 5,53 N: 11,62

Encontrado : 59,62 5,47 11,56

IR : 3230 (NH); 1690 (C=O); 855, 810, 750.

RMN (CDCl_3): 0,9-1,4 (trip. 6H, CH_3); 2,6-3 (cuad. 4H, CH_2); 3,45 (sing. 2H, CH_2); 6,7-7,4 (7H, aromáticos); 9,0-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , N-H).

iii. 2-Cloro-10-pirrolidinoacetilamino-fenotiazina. L bc.

Sólido incoloro de p.f. 208-209°C (d) (Metiletilcetona). Rendimiento 45%.

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}$: C: 60,10 H: 5,00 N: 11,68

Encontrado : 59,90 4,99 11,65

IR : 3230 (NH); 1695 (C=O); 855, 810, 760.

RMN (CDCl_3) : 1,6-2,1 (4H, H-3 y H-4, pirrolidina); 2,6-3 (4H, H-2 y H-5, pirrolidina); 3,55 (sing. 2H, CH_2); 6,7-7,5 (7H, aromáticos); 8,9-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , N-H).

iiii. 2-Cloro-10-piperidinoacetilamino-fenotiazina.

L bd.

Sólido incoloro de p.f. 214-216°C (d). (Metiletilcetona)

Rendimiento 55%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{20}ClN_3OS$: C: 61,06 H: 5,35 N: 11,24

Encontrado : 61,02 5,29 10,98

IR : 3240 (NH); 1690 (C=O); 855, 810, 750.

RMN ($CDCl_3$): 1,5-1,9 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidina);

2,6-2,9 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 3,3 (sing.

2H, CH_2); 6,7-7,4 (7H, aromáticos); 9,0-9,5

(1H, intercambiable con D_2O , N-H).

c. 3-Cloro-10-dialquilaminoacetilamino-fenotiazinas. L a.

i. 3-Cloro-10-dimetilaminoacetilamino-fenotiazina. L aa.

Sólido incoloro de p.f. 182-184°C (d) (acetonitrilo). Rendimiento 75%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{16}ClN_3OS$: C: 57,57 H: 4,79 N: 12,59

Encontrado : 57,42 4,71 12,46

IR: 3190 (NH); 1685 (C=O); 870, 810, 750.

RMN (CCl_3D): 2,3 (sing. 6H, CH_3); 3,2 (sing. 2H, CH_2); 6,5-7,3 (7H, aromáticos); 9,0-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , N-H).

ii. 3-Cloro-10-dietilaminoacetilamino-fenotiazina.

L ab.

Sólido incoloro de p.f. 103-104°C (d)(isopropanol). Rendimiento 40%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3OS$: C: 59,76 H: 5,53 N: 11,62

Encontrado : 59,70 5,43 11,52

IR: 3250 (NH); 1700 (C=O); 860, 805, 750.

RMN ($CDCl_3$): 1,0-1,4 (trip. 6H, CH_3); 2,5-2,9 (cuad. 4H, CH_2); 3,4 (sing. 2H, CH_2); 6,5-7,3 (7H, aro-

máticos); 9,0-9,5 (1H, intercambiable con D₂O, N-H).

iii. 3-Cloro-10-pirrolidinoacetilamino-fenotiazina.

L ac.

Sólido incoloro de p.f. 181-182°C (d). (acetonitrilo). Rendimiento 75%.

Análisis (%) :

Calculado para C₁₈H₁₈ClNO₃S: C: 60,10 H: 5,00 N: 11,68

Encontrado : 60,03 4,94 11,49

IR : 3190 (NH); 1685 (C=O); 870, 810, 750.

RMN (CDCl₃): 1,5-2,0 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 2,4-3,0 (6H, H-2 y H-5 pirrolidina); 3,5 (sing. 2H, CH₂); 6,5-7,3 (7H, aromáticos); 9,0-9,5 (1H, intercambiable con D₂O, N-H).

iiii. 3-Cloro-10-piperidinoacetilamino-fenotiazina.

L ad.

Sólido incoloro de p.f. 196-198°C (d) (acetonitrilo). Ren-

dimiento 75%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{20}ClN_3OS$: C: 61,06 H: 5,35 N: 11,24

Encontrado : 60,93 5,24 10,99

IR: 3180 (NH); 1690 (C=O); 860, 810, 750.

RMN ($CDCl_3$) : 1,3-1,8 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidina);
2,4-2,8 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 3,2
(sing. 2H, CH_2); 6,5-7,2 (7H, aromáticos);
9,0-9,5 (1H, intercambiable con D_2O , N-H).

F. Demostración de la existencia de una transposición de
Smiles previa a las ciclaciones descritas.

a. Síntesis de los compuestos Lb a partir del
2-nitro-2'-amino-4'-cloro-difenil sulfuro.

1. 2-Nitro-2'-amino-4'-cloro-difenil sulfuro.

i. 2,2'-Dinitro-4,4'-dicloro-difenil disulfuro .
(12).

Se fundió una mezcla de 19,2 g. (0,6 moles) de azufre y 144 g. (0,6 moles) de sulfuro sódico monohidrato al baño maría, y se agregaron 1.200 ml. de etanol. A la mezcla resultante se añadió con agitación gradualmente 153,6 g. de una disolución caliente de 2,5-dicloro-nitrobenceno en 200 ml. de etanol y se reflujo 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y el sólido obtenido se lavó abundantemente con agua, luego con etanol y se secó. Se obtuvieron 222 g. de sólido amarillo de p.f. 208-211°C (d). Rendimiento 75%. Una muestra recristalizada de un gran volumen de etanol tuvo p.f. 215°C (d).

ii. Hidrocloruro del 2-amino-4-cloro-benzenotiol.
(21).

Se agregaron gradualmente 112 g. (0,30 moles del disulfuro anterior a una solución hirviente y agitada de 244 g. (1,01 moles) de sulfuro sódico monohidrato en 600 ml. de agua y se calentó a continuación a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la disolución resultante a 0°C y se agregó gradualmente la cantidad de ácido clorhídrico concentrado necesario para llegar a un pH de la disolución de

6,5 (aproximadamente 90 ml.). Se extrajo la mezcla de - reacción dos veces con 400 ml. de cloroformo cada vez y el extracto clorofórmico se evaporó a presión reducida. El - residuo se disolvió en 225 ml. de etanol y se añadieron - 225 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió a 0°C y se filtró. Así se obtuvieron 82 g. (85%) de un producto que fundió a 193-195°C.

iii. 2-Nitro-2'-amino-4'-cloro-difenil sulfuro.

LII.

A una mezcla agitada de 51 g. (0,26 moles) del hidrocloreuro anterior y 40,9 g. (0,26 moles) de 2-cloro-nitrobenceno en 900 ml. de isopropanol, se agregó una disolución de 34 g. (0,52 moles) de hidróxido potásico (85%) en 70 ml. de etanol y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol para dar 40 g. (60%) de cristales amarillos verdosos de p.f. 116-117°C. p.f. bibliográfico (24) 114-116°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_9ClN_2O_2S$: C: 51,33 H: 3,28 N: 9,98

Encontrado : 51,14 3,16 9,87

IR : 3460, 3360 (NH_2); 1520, 1340 (NO_2); 855, 800, 730.

RMN ($CDCl_3$) 4,4 (2H, intercambiables con D_2O , NH_2); 6,7-7,5 (6H, aromáticos); 8,25-8,40 (1H, aromático).

2. 2-Nitro-2'-hidrazino-4'-cloro-difenil sulfuro.
LIII.

Se agregaron gradualmente y con fuerte agitación 50,5 g. (0,18 moles) de la amina anterior pulverizada sobre 220 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se continuó la agitación durante 2 horas. Se diazotó a continuación, manteniendo la temperatura entre $0^{\circ}C$ y $5^{\circ}C$, con una disolución de 14 g. (0,2 moles) de nitrito sódico en 72 ml. de agua y se continuó la agitación durante 1 hora. Se enfrió la sal de diazonio a $-15^{\circ}C$ con nueva mezcla frigorífica y se agregó de una vez con fuerte agitación una disolución, también enfriada a $-15^{\circ}C$, de 90 g. (0,36 moles) de cloruro estanno-

so dihidrato en 64 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se abandonó la mezcla de reacción durante la noche y se filtró a través de placa filtrante. El sólido obtenido se agregó gradualmente con agitación sobre un exceso de disolución acuosa al 20% de hidróxido sódico y se continuó la agitación durante 2 horas. Se filtró la hidrazina liberada, se lavó con agua, se secó a presión reducida sobre cloruro cálcico anhidro y se recrystalizó de benceno. Se obtuvieron 30,2 g. (65%) de un sólido amarillo de p.f. 154-156°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{10}ClN_3O_2S$: C: 48,74 H: 3,38 N: 14,21

Encontrado : 48,72 3,54 13,97

IR : 3350, 3280 (NH-NH); 1520, 1340 (NO_2); 850, 800, 730.

RMN ($CDCl_3$): 3,0-3,7 (2H, intercambiables con D_2O , NH_2);
6,7-7,5 (6H, aromáticos); 8,2-8,4 (1H, aromático).

3. 2-Nitro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-
4'-cloro-difenil sulfuros. LI.

A una disolución de 0,02 moles de la hidrazina correspondiente disuelta en una mezcla de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y acetonitrilo anhidros, se agregaron con agitación 0,02 moles del hidrocloreuro del ácido dialquilaminoacético correspondiente y a continuación 4,2 g. (0,02 moles) de dicitclohexilcarbodiimida y se agitó la mezcla con exclusión de humedad, durante 24 horas. Se filtró el sólido precipitado que consistía en una mezcla de dicitclohexilurea y el hidrocloreuro del compuesto deseado, y se lavó con un poco de la mezcla disolvente. La separación de los compuestos de la mezcla se efectuó mediante agua a ebullición en la que es soluble el hidrocloreuro y prácticamente insoluble la dicitclohexilurea. La disolución acuosa del hidrocloreuro, se enfrió, y se trató con agitación con un ligero exceso de una disolución 2N de hidróxido sódico. La base amarilla precipitada se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó del disolvente apropiado.

Procediendo de este modo se obtuvieron los siguientes compuestos:

i. 2-Nitro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidrazino-4'-cloro-difenil sulfuro. LI a.

Sólido amarillo de p.f. 199-200°C (etanol). Rendimiento 65%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$: C: 50,47 H: 4,46 N: 14,72

Encontrado : 50,71 4,48 14,73

IR : 3320 (NH-NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO_2), 850, 820, 740.

RMN ($CDCl_3$): 2,35 (sing. 6H, CH_3); 3,1 ((sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,60 (6H aromáticos), 8,20-8,45 (1H, aromático).

ii. 2-Nitro-2'-(β -dietilaminoacetil)hidrazino-4'-cloro-difenil sulfuro. LI b.

Sólido amarillo de p.f. 120-121°C (etanol). Rendimiento 60%.

Análisis (%)

Calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O_3S$: C: 52,88 H: 5,14 N: 13,71

Encontrado : 52,58 5,13 13,40

IR: 3300 (NH-NH); 1690 (C=O); 1520, 1340 (NO_2); 850, 820, 740.

RMN ($CDCl_3$): 0,9-1,3 (trip. 6H, CH_3); 2,4-2,9 (cuad. 4H, CH_2); 3,2 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,55 (6H, aromático); 8,2-8,4 (1H, aromático).

iii. 2-Nitro-2'-(β -pirrolidinoacetil)hidrazino-4'-cloro-difenil sulfuro. LI c.

Sólido amarillo de p.f. 172-174°C. Rendimiento

70%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{19}ClN_4O_3S$: C: 53,14 H: 4,67 N: 13,77

Encontrado : 53,21 4,61 13,48

IR : 3320 (NH-NH); 1695 (C=O); 1520, 1340 (NO_2); 860, 810 750.

RMN (CDCl_3) : 1,6-2,0 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 2,5-2,9 (4H, H-2 y H-5 pirrolidina); 3,3 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,60 (6H, aromáticos); 8,20-8,45 (1H, aromático).

iiii. 2-Nitro-2'-(β -piperidinoacetil)hidrazino-4'-cloro-difenil sulfuro. LI d.

Sólido amarillo de p.f. 162-165°C (etanol). Rendimiento 40%. La muestra analítica recristalizada nuevamente de etanol dió p.f. 164-166°C.

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: C: 54,23 H: 4,99 N: 13,32

Encontrado : 53,97 5,05 13,09

IR : 3280 (NH-NH); 1700 (C=O); 1520, 1340 (NO_2); 860, 800 750.

RMN (CDCl_3): 1,3-1,9 (6H, H-3, H-4 y H-5); 2,4-2,7 (4H, H-2 y H-6); 3,1 (sing. 2H, CH_2); 6,8 (1H, - intercambiable con D_2O , N-H); 6,85-7,60 (6H, aromáticos); 8,20-8,45 (1H, aromático).

4. 2-Cloro-10-dialquilaminoacetilamino-fenotiazinas. L b.

A una disolución de 0,05 moles del compuesto LI en 100 ml. de dimetilformamida anhidra, se agregaron 0,05 moles de carbonato potásico anhidro y se calentó a reflujo con fuerte agitación durante 10 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con agua. El sólido precipitado se lavó con agua, se secó y se recristalizó del disolvente apropiado.

Procediendo de esta manera se obtuvieron los siguientes compuestos:

i. 2-Cloro-10-dimetilaminoacetilamino-fenotiazina. L ba.

Sólido incoloro de p.f. 206-208°C (d) (acetonitrilo) y espectros IR y RMN idénticos a los del compuesto L ba anteriormente descrito. Rendimiento 70%.

ii. 2-Cloro-10-dietilaminoacetilamino-fenotiazina. L bb.

Sólido incoloro de p.f. 156-157°C (d) (acetonitrilo)

lo), y espectros IR y RMN idénticos a los del compuesto L bb anteriormente descrito. Rendimiento 55%.

iii. 2-Cloro-10-pirrolidinoacetilamino-fenotiazina. L bc.

Sólido incoloro de p.f. 208-209°C (d) acetonitrilo), y espectro IR y RMN idénticos a los del compuesto L bc anteriormente descrito. Rendimiento 70%.

iiii. 2-Cloro-10-piperidinoacetilamino-fenotiazina. L bd.

Sólido incoloro de p.f. 214-216°C (d) acetonitrilo) y espectros IR y RMN idénticos a los del compuesto L bd anteriormente descrito. Rendimiento 60%.

b. Síntesis del compuesto L aa a partir del
2-nitro-2'-amino-5'-cloro-difenil sulfuro.

1. 2-Nitro-2'-amino-5'-cloro-difenil sulfuro. LIV.

i. Cloruro de 6-cloro-1,3,2-benzotiazationio (12).

Se añadieron gradualmente y con agitación una di-

solución de 89,25 g. (0,7 moles) de 4-cloro-anilina en 84 ml. de ácido acético glacial, en condiciones anhidras y -
manteniendo la temperatura entre 0° y 10°C, a 560 g. (1,75 moles) de monocloruro de azufre recientemente destilado. Se agitó la mezcla durante 4 horas con aumento gradual de la temperatura de 50° a 65°C. La temperatura se elevó a continuación a 80°C durante 15 minutos, con lo que la mezcla anaranjada se oscureció rápidamente, a la vez que cesó prácticamente el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. A la mezcla fría se añadieron 840 ml. de benceno y el sólido amarillo verdoso precipitado se filtró, se lavó con benceno hasta desaparición del olor a monocloruro de azufre y se secó a presión reducida en presencia de parafina, ácido sulfúrico e hidróxido potásico. Se obtuvieron 176 g., es decir, un rendimiento prácticamente cuantitativo del -
compuesto de Herz.

ii. Hidrocloruro del 2-amino-5-cloro-bencenotiol
(22).

El compuesto de Herz obtenido (176 g., 0,78 moles) se añadió en porciones y con agitación a 2,3 litros de -
agua. Al cabo de 2 horas de agitación, se añadieron 1.100

ml. de éter y la mezcla se agitó durante media hora. Se separó la capa etérea y la acuosa se extrajo dos veces con un litro de éter cada vez. Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron para dar 153 g. de un sólido purpúreo que se disolvió en 1.100 ml. de metanol. Esta disolución se añadió gradualmente a una solución agitada de 112 g. de hidróxido sódico en 1.100 ml. de agua, manteniendo la temperatura entre 10° y 15°C. Se dejó alcanzar a la mezcla la temperatura ambiente y se llevó a pH 7 con una disolución acuosa de ácido acético al 50% y el producto precipitado se extrajo con éter. La disolución etérea se trató con otra de cloruro de hidrógeno en éter para dar 51 g. (40%) del hidroccloruro deseado de p.f. 200°C (d).

iii. 2-Nitro-2'-amino-5'-cloro-difenil sulfuro.

LIV.

A una mezcla agitada de 29,4 g. (0,15 moles) del hidroccloruro anterior y 23,6 (0,15 moles) de 2-cloro-nitrobenceno en 500 ml. de isopropanol, bajo corriente de nitrógeno, se agregó una disolución de 19,7 g. (0,3 moles) de hidróxido potásico (85%) en 40 ml. de etanol y se calen-

tó a reflujo durante 5 horas. Se enfrió, se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó de etanol para dar 17 g. (55%) de cristales de color verde y de p.f. 145°-146°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{12}H_{19}ClN_2O_2S$: C: 51,35 H: 3,20 N: 9,98

Encontrado : 51,60 3,33 10,08

IR : 3330, 3420 (NH); 1510, 1330 (NO_2); 860, 820, 735.

RMN ($CDCl_3$): 4,6 (2H, intercambiables con D_2O , NH_2); 6,8-7,6 (6H, aromáticos); 8,2-8,4 (1H, aromático).

2. 2-Nitro-2'-hidrazino-5'-cloro-difenil sulfuro.
LV.

Se agregaron fuertemente y con agitación 28 g. (0,1 moles) de la amina anterior pulverizada sobre 140 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se continuó la agitación durante 2 horas. Se diazotó a continuación, manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C, con una disolución de 7,6 g. (0,11 moles) de nitrito sódico en 40 ml. de agua y se con-

tinuó la agitación durante 1 hora. Se enfrió la sal de diazonio a -15°C con nueva mezcla frigorífica y se agregó de una vez con fuerte agitación una disolución también enfriada a -15°C de 50 g. (0,22 moles) de cloruro estannoso dihidrato en 35 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Se abandonó la mezcla de reacción durante la noche y se filtró a través de placa filtrante. El sólido obtenido se agregó gradualmente con agitación sobre un exceso de disolución acuosa al 20% de hidróxido sódico y se continuó la agitación durante 2 horas. Se filtró la hidrazina liberada, se lavó con agua, se secó a presión reducida sobre cloruro cálcico anhidro y se recrystalizó de benceno. Se obtuvieron 11 g. (40%) de un sólido amarillo de p.f. 133-134°

Análisis (%) :

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$: C: 48,74 H: 3,38 N: 14,21

Encontrado : 49,00 3,45 14,25

IR : 3360, 3320 (NH-NH); 1520, 1340 (NO_2); 860, 820, 735.

RMN (CDCl_3): 3,4-4,0 (2H, intercambiables con D_2O , NH_2);
6,8-7,6 (6H, aromáticos); 8,2-8,4 (1H, aromático).

3. 2-Nitro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidrazino-5'-
cloro-difenil sulfuro. LVI.

A una disolución de 2,95 g. (0,01 mol) de la hidra-
zina anterior en 40 ml. de una mezcla de iguales volúmenes
de tetrahidrofurano anhidro y acetonitrilo se agregaron 1,4
g. (0,01 mol) del hidrocloreuro de ácido dimetilaminoacético,
a continuación 2,0 g. (0,01 mol) de dicitclohexilcarbodiimi-
da y se agitó la mezcla con exclusión de humedad durante 24
horas. Se filtró el sólido precipitado y de éste se extra-
jo el hidrocloreuro del compuesto deseado por disolución en
agua a ebullición. El filtrado enfriado a temperatura am-
biente de la disolución acuosa fué tratado con un pequeño
exceso de una disolución acuosa 2N de hidróxido sódico. La
base amarilla precipitada, se filtró, lavó con agua y se
recristalizó de etanol para dar 2,1 g. (60%) de cristales
amarillos de p.f. 153-154°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{17}ClN_4O_3S$: C: 50,47 H: 4,46 N: 14,72

Encontrado : 50,50 4,16 14,43

IR : 3330, 3200 (NH-NH); 1680 (C=O); 1510, 1340 (NO₂); 860, 820, 740.

RMN (CDCl₃): 2,45 (sing. 6H, CH₃); 3,1 (sing. 2H, CH₂);
6,75 (1H, intercambiable con D₂O, NH); 6,85-
7,70 (6H, aromáticos); 8,25-8,40 (1H, aromá-
tico).

4. 3-Cloro-1O-dimetilaminoacetilamino-fenotiazina. L aa.

A una disolución de 1,14 g. (0,003 moles) del compuesto anterior en 6 ml. de dimetilformamida anhidra, se agregaron 0,43 g. (0,0033 moles) de carbonato potásico anhidro y se calentó a reflujo con fuerte agitación durante 10 minutos. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó a continuación con agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó de acetonitrilo. Se obtuvieron 0,4 g. (40%) de un sólido ligeramente amarillento de p.f. 182-184°C. (d) y espectros IR y RMN idénticos al del compuesto L aa.

G. Síntesis de 2-cloro y 3-cloro-10-(β -dialquilaminoetil) amino-fenotiazinas.

a. Procedimiento general

A una suspensión de 0,04 moles de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de metilal anhidro recientemente destilado sobre hidruro de litio y aluminio, se agregaron de una vez y con agitación 0,01 mol del compuesto L y se calentó a reflujo con agitación durante 72 horas. Se destruyó el exceso de hidruro con acetato de etilo y se agregó agua lentamente con fuerte agitación hasta la formación de un precipitado blanco cristalino fácilmente separable por filtración de la disolución de metilal. Esta fue filtrada y el sólido se extrajo varias veces con éter. Los extractos etéreos añadidos al filtrado de metilal se evaporaron a presión reducida. El residuo se extrajo con éter de petróleo (p.eb. 50°-70°C) y el extracto se evaporó a sequedad para ser purificado del modo apropiado. De esta forma se obtuvieron los siguientes compuestos:

b. 2-Cloro-10-(β -dialquilaminoetil)amino-fenotiazinas. XXXVIII.

i. 2-Cloro-10-(β -dimetilaminoetil)amino-fenotiazina. XXXVIII a (III).

El residuo del extracto de éter de petróleo se cromatografió preparativamente en placa de alúmina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo en proporción (1/2). Así se separó el compuesto deseado de p.f. 73'5-74°C (éter de petróleo) con rendimiento del 30% y como producto secundario en cantidad aproximadamente la tercera parte del producto anterior, la 10-(β -dimetilaminoetil)amino-fenotiazina de p.f. 74-75°C (etanol).

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{18}ClN_3S$: C: 60,11 H: 5,63 N: 13,14

Encontrado : 59,91 5,84 13,19

IR : 3280 (NH); 865, 810, 760.

RMN ($CDCl_3$): 2,3 (sing. 6H, CH_3); 2,5-2,7 (2H, CH_2); 2,8-3,2 (2H, CH_2); 4,2-4,5 (1H, NH, intercambiable con D_2O); 6,9-7,5 (7H, aromáticos).

ii. 2-Cloro-10-(β -dietilaminoetil)amino-fenotiazina. XXXVIII b.

El residuo del extracto heptánico fué cromatografiado como se describe en el compuesto anterior. Así se separó el compuesto deseado como aceite incoloro que no pudo ser cristalizado, con rendimiento del 30% y la 10-(β -dietilaminoetil)amino-fenotiazina en cantidad aproximadamente la tercera parte del compuesto anterior.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{22}ClN_3S$: C: 61,12 H: 6,22 N: 13,58

Encontrado : 61,03 6,01 13,33

IR : 3280 (NH); 870, 805, 750.

RMN ($CDCl_3$): 0,9-1,3 (trip. 6H, CH_3); 2,4-2,8 (6H, 2 CH_2 etilo y CH_2); 2,9-3,2 (2H, CH_2); 4,2-4,5 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,9-7,5 (7H, aromáticos).

iii. 2-Cloro-10-(β -pirrolidinoetil)amino-fenotiazina. XXXVIII c.

El residuo del extracto heptánico se cromatografió de la manera descrita anteriormente. Así se separó el compuesto deseado de p.f. 93-95°C (éter de petróleo) con ren-

dimiento del 30% y como producto secundario en cantidad -
aproximadamente mitad la 10-(β - pirrolidinoetil)amino-fe-
notiazina, de p.f. 74-75°C.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3S$: C: 62,53 H: 5,79 N: 12,14

Encontrado : 62,63 5,79 11,85

IR : 3280 (NH); 865, 810, 750.

RMN ($CDCl_3$): 1,7-2,0 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 2,5-2,9
(6H, H-2 y H-5 pirrolidina y CH_2); 3,0-3,2
(2H, CH_2); 4,2-4,5 (1H, intercambiable con
 D_2O , NH); 6,9-7,4 (7H, aromáticos).

iiii. 2-Cloro-10-(β -piperidinoetil)amino-fenotiazina. XXXVIII d.

Se purificó por cristalización del producto bruto de la reacción en etanol. Los cristales obtenidos de p.f. 110-113°C fueron extraídos con éter de petróleo en calien-
te y el extracto se concentró para dar por enfriamiento -
cristales incoloros de p.f. 115-117°C puros en CCF. Rendi-
miento 40%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3S$: C: 63,43 H: 6,12 N: 11,68

Encontrado : 63,65 6,22 11,85

IR : 3300 (NH); 865, 810, 760.

RMN ($CDCl_3$): 1,4-1,8 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidino); 2,4-2,8 (6H, H-2 y H-6 piperidina y CH_2); 2,9-3,2 (2H, CH_2); 4,3-4,6 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,9-7,5 (7H, aromáticos).

c. 3-Cloro-10-(β -dialquilaminoetil)amino-fenotiazinas. XXXIX.

La reducción fué efectuada como se describe en el procedimiento general pero, aunque en los productos brutos de reacción quedaba patente mediante cromatografía en alúmina o sílice la presencia muy preponderante de los productos de reducción buscados, el aislamiento de los correspondientes a la reducción de los compuestos L ac y L ad en forma pura, no fué posible, ya que durante los procesos de purificación, bien mediante disolventes, bien mediante cromatografía preparativa en alúmina o sílice, tuvo lugar una

extensa descomposición a productos fuertemente coloreados. Por el contrario, el producto XXXIX a proveniente de la reducción del compuesto L aa fué aislado fácilmente.

i. 3-Cloro-10-(β -dimetilaminoetil)amino-fenotiazina. XXXIX a.

El residuo de la extracción con éter de petróleo fué recrystalizado de una pequeña cantidad de este disolvente para rendir el compuesto deseado de p.f. 80-82°C con rendimiento del 35%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{18}ClN_3S$: C: 60,11 H: 5,63 N: 13,14

Encontrado : 59,95 5,66 12,86

IR : 3280 (NH); 860, 810, 755.

RMN ($CDCl_3$): 2,3 (sing. 6H, CH_3); 2,4-2,7 (2H, CH_2); 2,8-3,1 (2H, CH_2); 4,1-4,4 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 6,9-7,4 (7H, aromáticos).

II. SINTESIS DE 10-(β -N,N-DIALQUIL-HIDRAZINO)ETIL
FENOTIAZINAS.

A. Dietilacetal del 10-fenotiazinil-acetaldehído.
LVIII (23).

A una suspensión de 92 g. (0,46 moles) de fenotiazina en 370 ml. de xileno anhidro, a través de la cual se pasaba una corriente de nitrógeno, se agregaron 22,6 g. (0,55 moles) de amiduro sódico (95%) bien pulverizado y se calentó a reflujo, con agitación y exclusión de humedad, durante 5 horas. Se agregó a continuación, manteniendo la ebullición, 70,1 g. (0,46 moles) de cloroacetaldehído - dietilacetal, y se continuó el reflujo durante 2 horas - después de la adición. Se abandonó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró el cloruro sódico. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida y el residuo se extrajo con n-hexano, con lo que se separaron - 1,8 g. de fenotiazina insoluble. Se eliminó el disolvente del extracto y el residuo se destiló a presión reducida -

usando una pequeña columna de fraccionamiento. Tras una fracción (18,6 g.) de p.eb. $O_{,1}$: 170-175°C. impurificada por fenotiazina, se obtuvo la fracción principal como aceite ligeramente coloreado de rosa (95,3 g) de p.eb. $O_{,1}$ 178°C, que con el tiempo cristalizó a un sólido prácticamente incoloro de p.f. 36-39°C. De la primera fracción se separó por tratamiento con éter de petróleo, aproximadamente 1 g. de fenotiazina y el resto se mostró idéntico a la fracción principal, por lo que el rendimiento total en el acetal fué 112 g. (81%). La muestra analítica recristalizada de etanol-agua presentó p.f. 38-40°C.

Análisis (%):

Calculado para $C_{18}H_{21}NO_2S$: C: 68,55 H: 6,74 N: 4,44

Encontrado : 68,36 6,71 4,40

IR: 1125 ($-O-C_2H_5$); 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$): 1,0-1,25 (trip., 6H, CH_3); 3,3-3,7 (cuad. 4H, CH_2); 4,0-4,1 (dob., 2H, CH_2); 4,80-4,95 (1H, CH); 6,9-7,3 (8H, aromáticos).

B. 10-Fenotiazinil-acetaldehído. LIX (23)

La mezcla de 31,4 g. (0,1 mol) del acetal LVIII, 16 g. de ácido oxálico, 120 ml. de etanol (99%) y 40 ml. de agua se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió, se neutralizó por agitación con la cantidad teórica de bicarbonato sódico sólido y se eliminó el etanol a presión reducida. El residuo se trató con éter sulfúrico y agua, y el extracto etéreo se evaporó a sequedad en el rotavapor. Del residuo se extrajo mediante éter de petróleo el acetal inalterado y el residuo insoluble se cristalizó de poco benceno para rendir 14 g. de un sólido de p.f. 114-115°C, que recrystalizado nuevamente de poco benceno rindió 12 g. del aldehído como sólido incoloro de p.f. 115 - 117°C.

Análisis (%):

Calculado para $C_{14}H_{11}NOS$:	C: 69,70	H: 4,56	N: 5,80
Encontrado:	69,58	4,47	5,69

IR : 1715 (C=O); 760 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$) : 4,45 (dob. 2H, CH_2); 6,8-7,3 (8H, aromáticos); 9,90 (trip. 1H, CHO).

C. N,N-dialquilhidrazinas del 10-fenotiazinil-acetaldehído. LX.

1. Preparación de N,N-dialquil hidrazinas.

a. N,N-dimetil-hidrazina (25).

En un matraz de 2 litros provisto de agitación, se colocaron 245 g. (3 moles) de hidrocloruro de dimetilamina, 120 ml de agua y 10 ml de ácido clorhídrico 2N. La solución resultante se agitó vigorosamente y se mantuvo a 70-75°C, por calentamiento con baño de agua, mientras se añadieron durante 1 hora, a través de un embudo de decantación una suspensión de 235 g. (3,23 moles) de nitrito sódico al 95% en 150 ml de agua. La mezcla de reacción se mantuvo apenas ácida al tornasol por sucesivas adiciones de 1 ml. de ácido clorhídrico 2N, (30-35 ml), a través de un embudo. Se agitó y calentó 2 horas más. Se destiló a sequedad a presión ligeramente reducida, se añadieron 100 ml. de agua al residuo y se destiló de nuevo. Se juntaron los destilados y se saturaron con carbonato potásico (300 g.). Se decantó la capa superior de la nitrosoamina, y la capa acuosa inferior se extrajo 3 veces con 140 ml. de -

éter en cada operación. Se unieron los extractos etéreos con la nitrosoamina y se secaron sobre carbonato potásico, destilándose a través de una columna de fraccionamiento de 30 cm., obteniéndose 195-200 g. (88-90%) del compuesto - deseado, aceite amarillo que oscurece a la luz.
p.eb. : 149-150°C.

En un matraz de 5 litros, con agitación, embudo de decantación y termómetro, se colocaron 200 g. (2,7 moles) del compuesto anterior, 3 litros de agua y 650 g. (10 moles) de polvo de zinc. Se mantuvo la mezcla a 25-30°C - con un baño de agua, mientras se añadió durante 2 horas 1 litro de ácido acético al 85% (14 moles), a través del embudo de adición. Se calentó 1 hora a 60°C, se dejó enfriar, se filtró el exceso de zinc y se lavó con un poco de agua. Se trasladó el filtrado a un matraz de 12 litros para arrastre con vapor, alcalinizándose previamente con una solución acuosa concentrada de 1 kg. de hidróxido sódico. Se destilaron 5-6 litros, calentando con un mechero el matraz de destilación para que ésta fuera más rápida. El destilado se trató con 650 ml. de ácido clorhídrico con centrado, y se concentró hasta jarabe. Se goteó este jarabe sobre hidróxido sódico sólido en gran exceso y se -

destiló hasta 100°C. Para obtener la base anhidra, la solución acuosa concentrada se redestiló después de estar sobre hidróxido potásico. Se recogió sobre óxido de bario y después de varios días se destiló de nuevo, obteniéndose 121 g. (75%) de un líquido incoloro de p.eb. 62-65°C, producto extremadamente higroscópico y que ataca al corcho y a la goma.

b. N,N-dietyl-hidrazina (26, 27)

Se agregaron con agitación 36,5 g. (0,5 moles) de dietilamina sobre una disolución de 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 100 ml. de agua. Se calentó la masa resultante en baño de agua a 70°C y se añadieron con agitación en porciones en 1 hora, 42,5 g. (0,61 moles) de nitrito sódico. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con éter sulfúrico el aceite resultante.

La disolución etérea se secó sobre carbonato potásico, se evaporó el éter y el residuo se destiló a presión reducida. Se obtuvieron 23,4 g. (47%) de un líquido amarillo de p. eb.₁₂ : 58-60°C.

La disolución de estos 23,4 g. (0,228 moles) en -

76 ml. de éter sulfúrico anhidro se agregó muy lentamente y con agitación constante a una suspensión de 8,66 g. (0,228 moles) de hidruro de litio y aluminio en 304 ml. de éter anhidro y se continuó la agitación durante 12 horas más. Se enfrió con hielo, se hidrolizó con 20 ml. de agua, se filtró y el residuo sólido se lavó con éter sulfúrico. Se secaron los extractos etéreos durante la noche sobre potasa cáustica, se eliminó el disolvente y se fraccionó el residuo a presión ordinaria. Se obtuvieron 8,2 g. (41%) de un líquido incoloro de p.eb. 98°C.

c. N-amino-pirrolidina (27, 28)

Se agregaron con agitación 71 g. (1 mol) de pirrolidina sobre una disolución de 91,6 ml. (1,1 moles) de ácido clorhídrico concentrado en 120 ml. de agua. La disolución resultante se nitrosó a temperatura ambiente con agitación mediante la adición de una disolución de 76 g. (1,1 moles) de nitrito sódico en 150 ml de agua, y se abandonó durante la noche. Se extrajo la disolución resultante repetidamente con éter, los extractos etéreos se secaron sobre carbonato potásico, se eliminó el disolvente y el residuo se destiló a presión reducida. Se obtu-

vieron 54 g. (54%) de un líquido amarillo de p.eb.₁₂ : 96 °C.

La reducción de 50 g. (0,5 moles) de este compuesto siguiendo el método expuesto en el apartado b rindió 25 g. (59%) de la N-amino-pirrolidina como líquido incoloro de p.eb. 127°C.

d. N-amino piperidina. (29, 30)

Procediendo de modo enteramente análogo al descrito en el caso anterior se obtuvo por nitrosación de 85 g. (1 mol) de piperidina, 88 g. (80%) de N-nitroso-piperidina de p.eb.₁₃ : 96°C.

La reducción de 34,3 g. (0,3 moles) de este compuesto siguiendo exactamente el método expuesto en el apartado b, rindió 16,5 g. (55%) de la N-amino-piperidina como líquido incoloro de p.eb. : 146°C.

e. 1-Amino-4-metil-piperazina (31).

Una disolución de 50 g. (0,5 moles) de N-metil-piperazina en 83,3 ml. (1 mol) de ácido clorhídrico concen-

trado y 125 ml. de agua, se nitrosó a 70°C, con agitación, con una disolución de 38 g. (0,55 moles) de nitrito sódico en 75 ml. de agua. Se enfrió, se alcalinizó con un exceso de una disolución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. Se eliminó el disolvente del extracto y el residuo se destiló a presión reducida como líquido amarillo (57,5 g., 91%) de p.eb.₁₁ : 105°C.

Se añadieron 86 g. de zinc en 12 minutos a una disolución agitada de 56 g. (0,434 moles) del derivado nitrosado anterior en 650 ml. de ácido acético al 50%. Se calentó a continuación 1 hora a 50°C y se filtró. Se añadieron al filtrado 860 g. de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. El residuo de la evaporación del disolvente del extracto, se destiló a presión reducida para dar, tras una fracción inicial de p.eb.₁₁ 45-63°C, (12 g.), el compuesto deseado de p.eb.₁₁ 63-65°C. (16,5 g., 33%).

2. N,N-dialquilhidrazonas del 10-fenotiazinil-acetaldehído.

Método general

Una disolución de 2,4 g. (0,01 mol) del aldehído LIX y 0,03 moles de la hidrazina correspondiente en 15 ml. de etanol absoluto, se calentaron a reflujo durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se extrajo con éter de petróleo. El extracto de éter de petróleo se lavó con agua, hasta que las aguas de lavado dejaron de ser alcalinas. Se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Los aceites obtenidos de color ligeramente amarillo fueron cromatográficamente puros en los casos en que no se advierte lo contrario.

Procediendo de este modo se obtuvieron los siguientes compuestos:

a. N,N-dimetil-hidrazona del 10-fenotiazinil-acetaldehído. LX a.

El rendimiento fué prácticamente cuantitativo.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{16}H_{17}N_3S$: C: 67,84 H: 5,92 N: 14,87

Encontrado : 67,79 5,83 14,71

IR : 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$): 2,3 (sing. 6H, CH_3); 4,6-4,7 (dob. 2H, CH_2);
6,6-6,8 (trip. 1H, CH); 6,9-7,3 (8H, aromá-
ticos).

b. N,N-diethylhidrazona del 10-fenotiazinil-acetal-
dehído. LX_b.

Al tratar el producto bruto de reacción con éter de
petróleo quedaron insolubles 0,5 g. de fenotiazina. El -
rendimiento fué del 80%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{18}H_{21}N_3S$: C: 69,42 H: 6,79 N: 13,49

Encontrado : 69,35 6,72 13,25

IR : 750 (1,2 disust.)

RMN ($CDCl_3$): 0,95-1,25 (trip., 6H, CH_3); 3,0-3,4 (cuad.

4H, CH₂); 4,6-4,7 (dob., 2H, CH₂); 6,6-6,8
(trip., 1H, CH); 6,9-7,3 (8H, aromáticos).

c. N,N-tetrametilen-hidrazona del 1O-fenotiazinil-
acetaldehído. LX c.

Al tratar el producto bruto de la reacción con éter
de petróleo quedaron insolubles 0,6 g. de un aceite espe-
so. El rendimiento fué del 83%.

Análisis (%):

Calculado para C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S:	C: 69,88	H: 6,19	N: 13,58
Encontrado	69,95	6,43	13,35

IR : 750 (1,2-disust.)

RMN (CDCl₃): 1,8-2,0 (4H, H-3 y H-4 pirrolidina); 3,1-3,3
(4H, H-2 y H-5 pirrolidina); 4,6-4,7 (dob.
2H, CH₂); 6,50-6,65 (trip. 1H, CH); 6,9-7,3
(8H, aromáticos).

d. N,N-Pentametilen-hidrazona del 10-fenotiazinil
acetaldehído. LX_d.

El rendimiento fué prácticamente cuantitativo.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{21}N_3S$: C: 70,56 H: 6,54 N: 12,99

Encontrado : 70,80 6,82 13,18

IR : 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$): 1,5-1,8 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidina); 2,9-
3,1 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 4,6-4,7
(dob. 2H, CH_2); 6,75-7,30 (9H, 1H, CH y 8H
aromáticos).

e. Producto de condensación de la 1-metil-4-amino-
piperazina y el 10-fenotiazinil-acetaldehído.
LX_e.

El rendimiento fué prácticamente cuantitativo.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{22}N_4S$: C: 67,43 H: 6,55 N: 16,55

Encontrado : 67,50 6,53 16,76

IR : 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$): 2,3 (sing. 3H, CH_3); 2,4-2,6 (4H, H-3 y H-5 piperazina); 2,95-3,15 (4H, H-2 y H-6 piperazina); 4,6-4,7 (dob. 2H, CH_2); 6,75-7,30 (9H; 1H, CH y 8H aromáticos).

D. 10-(β -N,N-dialquil-hidrazino)etil-fenotiazinas. V.

Método general

Una disolución de 0,02 moles de la hidrazona LX - correspondiente en 30 ml. de éter anhidro se agregó gradualmente a una suspensión agitada de 0,456 g. (0,012 moles) de hidruro de litio y aluminio en 30 ml. de éter anhidro y se calentó a continuación a reflujo durante 1 hora. Se destruyó el exceso de hidruro de litio y aluminio con acetato de etilo y se hidrolizó con la mínima cantidad

de agua. Se filtró, se lavó con éter el residuo sólido y los extractos etéreos se evaporaron al rotavapor. La purificación del residuo se describe en cada caso particular.

Procediendo del modo indicado se prepararon los siguientes compuestos:

a) 10-(β-N,N-dimetilhidrazino)etil-fenotiazina. Va.

El producto bruto de la reducción de LX a, un aceite espeso, fué purificado por transformación en su monohidrocloruro mediante neutralización de su disolución etanólica con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2,5N. El precipitado blanco obtenido fué filtrado, lavado con etanol, y presentó un p.f. de 173-174°C. Rendimiento 72%

Análisis hidrocloruro (%):

Calculado para $C_{16}H_{20}ClN_3S$: C: 59,73 H: 6,22 N: 13,06

Encontrado : 59,46 6,43 13,33

IR (hidrocloruro): 3180 (NH); 750 (1,2-disust.)

IR (base) : 3180 (NH); 750 (1,2-disust.)

RMN (hidrocloruro) (DMSO): 2,85 (sing. 6H, CH_3); 3,2-3,4 (2H, CH_2); 3,9-4,3 (2H, CH_2); 6,9-7,3 (8H aromáticos).

b. 10-(β -N,N-diethylhidrazino)etil-fenotiazina. V b.

El producto bruto de la reducción de LX b fué un aceite espeso, cuyo intento de purificación mediante su transformación en hidrocloruro fué inútil, pues éste no se mostró estable. Sin embargo, el producto bruto mostró ser de una pureza considerable en C.C.F., aunque no pudo ser cristalizado.

Análisis (%):

Calculado para $C_{18}H_{23}N_3S$: C: 68,98 H: 7,39 N: 13,40

Encontrado : 68,70 7,31 13,41

IR : 3180 (NH); 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$) : 0,95-1,25 (trip. 6H, CH_3); 2,5 (1H, NH intercambiable con D_2O); 3,0-3,4 (6H, CH_2); 3,9-4,3 (2H, CH_2); 6,9-7,3 (8H, aromáticos).

c. 10-(β -N,N-tetrametilenhidrazino)etil-fenotiazina. V c.

De la reducción de LX c se obtuvo un producto sólido que se descomponía con el tiempo, siendo inútil todo

intento de purificación, tanto por recristalización como por cromatografía en columna.

Sin embargo el producto bruto, (90%) recién obtenido mostraba una pureza considerable en C.C.F.

d. 10-(β -N,N-pentametilenhidrazino)etil-fenotiazina. V.d.

El producto bruto sólido de la reducción de LX d -
fué recristalizado de etanol comercial, para dar un sólido
incolore de p.f. 98-100°C. El rendimiento fué del 53%.

Análisis (%) :

Calculado para $C_{19}H_{23}N_3S$: C: 70,12 H: 7,12 N: 12,91

Encontrado : 70,16 7,22 13,20

IR : 3220 (NH); 750 (1,2-disust.)

RMN ($CDCl_3$): 1,4-1,7 (6H, H-3, H-4 y H-5 piperidina);
2,30 (1H, intercambiable con D_2O , NH); 2,40-
2,65 (4H, H-2 y H-6 piperidina); 3,05-3,25
(trip. 2H, CH_2); 3,95-4,20 (trip. 2H, CH_2);
6,9-7,3 (8H aromáticos).

e. 10- β [-(1-metilpiperazino-4-amino)]etil-fenotiazina. V e.

El aceite producto bruto de la reducción de LX e disuelto en etanol fué tratado con una disolución etanólica de cloruro de hidrógeno hasta pH ácido, con lo que - cristalizó como dihidrocloruro de p.f. 205°C (d). El rendimiento fué del 76%.

Análisis (dihidrocloruro) (%):

Calculado para $C_{19}H_{26}Cl_2N_4S$:	C: 55,20	H: 6,29	N: 13,55
Encontrado :	55,23	6,30	13,39

IR (dihidrocloruro): 3180 (NH); 750 (1,2-disust.)

IR (base) : 3180 (NH); 750 (1,2-disust.)

RMN (dihidrocloruro) (DMSO): 2,75 (sing. 3H, CH_3); 3,0-3,8 y 4,0-4,7 (15H, CH_2 y NH); 6,9-7,5 (8H, aromáticos).

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

En esta Memoria se describen los resultados del estudio de las diferentes vías de acceso a la síntesis de dos nuevos isómeros de la Cloropromazina, el agente anti-psicótico de uso clínico más generalizado, y de otros compuestos análogos.

El desarrollo de este tema de investigación ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

1º. Tanto la 2-cloro-10-(β -dimetilamino)etilamino-fenotiazina, nuevo isómero de la Cloropromazina en el que el grupo metilénico α de la cadena lateral de ésta, es sustituido por el grupo NH, y otros compuestos que solo difieren de aquélla en la sustitución sobre el nitrógeno básico de la cadena lateral, como la 3-cloro-10-(β -dimetilamino)etilamino-fenotiazina, su isómero de posición, son obtenibles de las hidrazidas correspondientes por reduc -

ción con hidruro de litio y aluminio en condiciones especiales.

2º. Estas hidrazidas son obtenibles con buenos rendimientos por ciclación, en condiciones también especiales, de los 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros adecuados, para la que se postuló, en principio, una transposición de Smiles intermedia.

3º. Estos difenil sulfuros no pueden ser obtenidos por reacción de los 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(β -cloroacetil)hidrazino-difenil sulfuros correspondientes, con las aminas secundarias, adecuadas pues éstas provocan una fragmentación heterolítica del grupo β -cloroacetilhidrazino para la que se sugiere un mecanismo probable.

4º. Tampoco pudieron ser obtenidos estos difenil sulfuros con rendimientos aceptables y en condiciones operativas viables, por hidrólisis selectiva de los correspondientes 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-(α,β -bis-dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros.

5º. Sin embargo, la reacción de los correspondientes 2-nitro-4 ó 5-cloro-2'-hidrazino-difenil sulfuros con los hidroccloruros de los ácidos dialquilaminoacéticos - adecuados en presencia de diciclohexilcarbodiimida conduce, con rendimientos aceptables, a su síntesis, salvo en los casos en que se empleó el ácido N-metilpiperazínico.

6º. Se demuestra que, asimismo, esta reacción es más conveniente para la síntesis de 2-nitro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros que el método de hidrólisis selectiva empleado con anterioridad para su obtención.

7º. Mediante la síntesis de una serie de 2-nitro-4'-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros y su ciclación a 2-cloro-10-(β -dialquilaminoacetil)fenotiazinas que resultaron ser idénticas a las obtenidas en la ciclación de la serie de 2-nitro-5-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuros, se demuestra la existencia de una transposición de Smiles previa a esta ciclación.

8º. Asimismo, queda nuevamente confirmada dicha transposición de Smiles previa mediante la síntesis del 2-nitro-5'-cloro-2'-(β -dialquilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuro y su ciclación a la 3-cloro-10-(dimetilaminoacetil)-fenotiazina, idéntica a la obtenida por ciclación del 2-nitro-4-cloro-2'-(β -dimetilaminoacetil)hidrazino-difenil sulfuro.

9º. Si bien la síntesis de la 2-cloro-10-(β -N,N-dimetilhidrazino)etil-fenotiazina, un nuevo isómero de la Cloropromazina en la que el grupo metilénico γ de la cadena lateral es sustituido por el grupo NH, no se describe en esta Memoria, se demuestra en ella que la 10-(β -dimetilhidrazino)etil-fenotiazina, nuevo isómero de la Promazina, y otros compuestos que solo difieren de ella en la sustitución sobre el nitrógeno básico de la cadena lateral, son obtenibles a partir de la fenotiazina mediante una síntesis que transcurre en cuatro etapas con rendimientos aceptables.

B I B L I O G R A F I A

B I B L I O G R A F I A

1. M.G. Quintanilla; Tesis Doctoral. Madrid, 1977.
2. E. Schenker; H. Herbst. Progr. Drug. Res. 5, 269, (1963).
3. M. Gordon. "Phenotiazines" en la serie Medicinal Chemistry de G. de Stevens. Vol. 4-II Págs. 2-198. Academic Press. New York. (1967).
4. C.L. Zirkle; C. Kaiser. "Antipsychotic Agents" en Medicinal Chemistry de A. Burger. Tomo II. Págs. 1410-1469. Tercera Edición. Wiley-Interscience. New York. (1970).
5. C.L. Zirkle; C. Kaiser. "Antipsychotic Agents" (Tricyclic)" en la serie de Medicinal Chemistry de G. de Stevens. Vol. 4-III. Págs. 39-128. Academic Press. New York. (1974).

6. W.J. Evans; S. Smiles. Soc., 1935, 181.
7. Ch. F. Wight; S. Smiles. Soc., 1935, 340.
8. W.J. Evans; S. Smiles. Soc., 1935, 1263.
9. J. Pollack; E. Riesz; Z. Kahane, Monatsh. Chem., 49, 213 (1928).
10. A. Roe; W.F. Little, J. Org. Chem., 20, 1577 (1955)
11. J. Cymerman-Craig; W.P. Rogers; G.P. Warwick, Austr. J. Chem., 8, 252 (1955).
12. K.J. Farrington; W.K. Warburton, Austr. J. Chem. 8, 545 (1955).
13. H. Yale, J. Amer. Chem. Soc. 77, 2270 (1955)
14. K.J. Farrington; W.K. Warburton, Austr. J. Chem., 9, 480 (1956).
15. R.J. Galbreath; R.K. Ingham, J. Org. Chem. 23, 1804 (1958).
16. E.A. Nodiff; P.N. Craig, J. Org. Chem. 26, 824 (1961)
17. I.M. Hunsberger; E.R. Shaw; J. Ingger; R. Ketcharn; D. Lednicer, J. Org. Chem. 21, 395 (1956).
18. A. Buzas; C. Egnell; P. Freon; F. Carrac; Comptes Rendues (C), 262, 845 (1966).

19. A. Remisov; Zh. Obsch. Khim. 34, (10), 3187 (1964).
20. G. Pancrazio; G. Sbarigia, Farmaco 16, 190 (1961)
21. H.D. Cossey; C.J. Sharpe; F.F. Stephens, Soc. 1963,
4322.
22. P.J. Palmer; R.B. Trigg; J.V. Warrington, J. Med.
Chem. 14, 248 (1971).
23. I. Aiko. Patente Japón. 6274 ('59) de 18.7.59 (C.A.
54, P 15409 f (1960)).
24. M. Onda; M. Kawanishi; S. Onishi; T. Tominaga; Y.
Kunigi; M. Satsamoto; M. Suzuki; J. Pharm. Soc.
Japan 76, 562 (1956).
25. H.H. Hatt, Org. Synth. 16, 32 (1936).
26. H. Zimmer; L.F. Andrieth; M. Zimmer; R.A. Rowe; J.
Amer. Chem. Soc. 77, 790 (1955).
27. G. Zinner; W. Deucker; Archiv. Pharm. 295, 526 (1962)
28. F.C. Petersen; Ber. 21, 292 (1888).
29. L. Knorr; Ber. 15, 859 (1882).
30. M. Rink; M. Mehta; R. Lux; Archiv. Pharm. 294, 640 (1961)
31. E.A. Conroy; Patente U.S.A. 2.663.706 de 22.12.53
(C.A. 49, P 4730 g (1955)).